

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI SCIENZE
Corso di Laurea Magistrale in Matematica

Metodi numerici
per problemi di fingerprinting
in risonanza magnetica

Tesi di laurea in Analisi Numerica

Relatore:
Chiar.mo Prof.
Elena Loli Piccolomini

Presentata da:
Francesca Spigarelli

Correlatori:
Chiar.mo Prof.
Villiam Bortolotti
Dott. Marco Barbieri

Sessione Unica
Anno Accademico 2017 - 2018

*Alla mia famiglia, che mi ha sostenuto incondizionatamente.
Le parole non bastano, la matematica e la fisica nemmeno,
lascierò all'immaginazione.*

Introduzione

L'Imaging a Risonanza Magnetica (MRI) è un potente strumento diagnostico, prognostico e di valutazione terapeutica grazie alla sua natura versatile, dato che consente all'utente di investigare e misurare vari tipi di informazioni. Tuttavia, MRI ha lo svantaggio di essere lento rispetto ad altri strumenti diagnostici, ed è generalmente qualitativo. Il contrasto tra i tessuti, invece delle misurazioni assolute provenienti dai singoli tessuti, è l'informazione primaria che viene usata per caratterizzare una patologia. Nonostante questa informazione si sia dimostrata estremamente valida per diagnosi e prognosi, la mancanza di quantificazione condiziona la valutazione oggettiva, porta ad una variabilità nell'interpretazione e potenzialmente limita l'utilità della tecnologia in alcuni scenari clinici. Per superare questi limiti, sono stati fatti sforzi significativi nello sviluppo di approcci quantitativi in grado di misurare le proprietà dei tessuti. Quantificare queste caratteristiche permette di distinguere meglio tra un tessuto sano e uno patologico in senso assoluto, rende più facile il confronto oggettivo di diversi esami in studi successivi, e potrebbe essere più rappresentativo dei cambiamenti a livello cellulare rispetto all'imaging standard. Tuttavia, uno svantaggio nella tecnica quantitativa convenzionale era la riduzione dell'efficienza temporale rispetto all'imaging qualitativo. I primi approcci convenzionali si basavano sull'acquisizione di diverse immagini, ciascuna con uno specifico parametro di acquisizione che variava per ogni immagine mentre gli altri erano mantenuti costanti. Le immagini ottenute venivano successivamente confrontate con un modello matematico per stimare il singolo parametro di interesse. La limitazione nel

valutare un parametro alla volta ha reso questi approcci estremamente inefficienti a causa del tempo di scansione prolungato. Sono stati proposti diversi approcci per ridurre il tempo di acquisizione o per fornire misurazioni combinate in una singola acquisizione. Ciò nonostante, il principale ostacolo rimane la necessità simultanea di una quantificazione rapida e accurata.

Per ovviare ai comuni svantaggi dell'imaging quantitativo, è stato recentemente sviluppato un nuovo approccio chiamato Magnetic Resonance Fingerprinting (MRF). Questa tecnica mira a fornire misurazioni simultanee di più parametri usando una singola acquisizione efficiente in termini di tempo. MRF si basa su parametri di acquisizione deliberatamente variabili in modo pseudocasuale, in modo tale che ogni tessuto generi un'evoluzione di segnale unica. E' possibile simulare le evoluzioni del segnale usando diversi modelli fisici per una vasta gamma di combinazioni di parametri tissutali, che sono raccolte in un database chiamato dizionario. Dopo l'acquisizione, un algoritmo di pattern recognition è usato per trovare la voce del dizionario che meglio rappresenta l'evoluzione del segnale acquisito di ogni voxel. I parametri che sono stati usati per simulare quello che è risultato il miglior match sono quindi assegnati al voxel. Questo processo è analogo all'identificazione di impronte digitali utilizzato dagli esperti forensi per individuare le persone di interesse. L'unicità delle diverse componenti del segnale e l'accuratezza con cui il dizionario viene simulato sono due elementi cruciali per la corretta stima dei parametri tissutali.

Questo lavoro di tesi si propone di testare un nuovo approccio di MRF, chiamato magnetic resonance Fingerprinting con vincolo Low Rank (FLOR). La fase di ricostruzione viene riformulata come un problema di ottimizzazione convesso regolarizzato con vincolo low rank nel dominio delle immagini, insieme alla limitazione della soluzione al sottospazio del dizionario. In particolare, FLOR sfrutta la somiglianza tra punti temporali, natura fondamentale della tecnica di MRF, giustificata dal fatto che lo stesso oggetto è acquisito usando parametri di acquisizione simili in ogni frame. Lo schema iterativo

consiste di uno step del gradiente, che impone la consistenza con le misurazioni, seguito da una proiezione nel sottospazio generato dagli elementi del dizionario. Le immagini stimate sono poi decomposte con la Decomposizione a Valori Singolari (SVD,) e i valori singolari sono soggetti a soft-thresholding per ridurre la norma nucleare ad ogni iterazione. Questo permette una ricostruzione migliore dei contrasti temporali di imaging, e consente anche la generazione di parametri quantitativi che non necessariamente esistono nel dizionario simulato.

L'algoritmo FLOR è stato valutato su un problema test con dati retrospettivi per due differenti casi. I risultati ottenuti nelle simulazioni sono soddisfacenti, soprattutto nel primo caso, in quanto questo metodo riesce a produrre delle ricostruzioni accurate da dati fortemente sottocampionati.

La tesi è strutturata come segue. Nel capitolo 1, inizialmente verrà introdotta la risonanza magnetica nucleare, in termini di sviluppo nel corso degli anni, principi fisici e applicazione in campo medico nella tecnica di imaging. In seguito verrà accuratamente descritto l'approccio di fingerprinting alla risonanza magnetica, sottolineando le novità e i vantaggi, e i vari metodi finora sviluppati. Nel capitolo 2 verrà presentata la formulazione del problema di MRF, l'algoritmo di ricostruzione originale di fingerprinting e l'algoritmo FLOR. Nel capitolo 3 i due metodi saranno valutati su due differenti casi di un problema test in Matlab.

Indice

Introduzione	i
1 Principi di risonanza magnetica e fingerprinting	1
1.1 Nuclear Magnetic Resonance	1
1.1.1 Storia	1
1.1.2 Principi fisici	3
1.2 Magnetic Resonance Imaging	9
1.2.1 Tecnologia	10
1.2.2 Procedura di imaging	11
1.3 Magnetic Resonance Fingerprinting	15
1.3.1 Stato dell'arte	20
2 Metodi numerici per problemi di fingerprinting	23
2.1 Formulazione del problema di fingerprinting	24
2.2 Algoritmi per la ricostruzione di mappe quantitative con fin- gerprinting	25
2.2.1 Algoritmo originale	25
2.2.2 Algoritmo FLOR	26
3 Risultati numerici	32
3.1 Problema test	32
3.1.1 Sequenza di acquisizione	34
3.1.2 Generazione del dizionario	38
3.1.3 Parametri dell'algoritmo FLOR	38

3.1.4	Criteri di valutazione	39
3.2	Caso 1: mappa \mathbf{B}_0 nulla	40
3.2.1	Scelta del parametro di regolarizzazione	40
3.2.2	Variazione della lunghezza di acquisizione della sequenza	48
3.2.3	Variazione del rapporto di sottocampionamento	51
3.2.4	Variazione del livello di rumore	53
3.2.5	Ulteriori prove	55
3.3	Caso 2: mappa \mathbf{B}_0 gaussiana	56
3.3.1	Scelta del parametro di regolarizzazione	57
3.3.2	Variazione della lunghezza di acquisizione della sequenza	63
3.3.3	Variazione del rapporto di sottocampionamento	66
3.3.4	Variazione del livello di rumore	68
	Conclusioni	71

Elenco delle figure

1.1	Nuclei con spin non nulli generano campo magnetico e sono considerati come magneti microscopici.	4
1.2	La precessione di uno spin nucleare intorno a un campo magnetico statico è simile all'oscillazione di una trottola in un campo gravitazionale.	4
1.3	Il vettore magnetizzazione M ha la stessa direzione del campo magnetico esterno \vec{B}_0 , perpendicolare al campo \vec{B}_1 oscillante sul piano xy	5
1.4	Il vettore magnetizzazione si allontana dall'asse z di un angolo α e con moto a spirale si sposta sul piano xy	6
1.5	Applicato l'impulso RF il vettore magnetizzazione viene ruotato sul piano xy . Al termine dell'impulso la magnetizzazione trasversale inizia a decadere e quella longitudinale comincia a ricostruirsi.	7
1.6	Ricostruzione della magnetizzazione longitudinale con costante T_1 (a), e decadimento della magnetizzazione trasversale con costante T_2 (b).	8
1.7	Schema a blocchi di un sistema di MRI [1].	10
1.8	Sequenze di base: (a) saturation-recovery, (b) inversion-recovery, (c) saturation-recovery spin-echo, (d) inversion-recovery spin-echo, (e) gradient-echo.	15
1.9	Approcci convenzionali di mapping parametrico.	17
1.10	Diagramma di flusso della procedura MRF.	19

3.1	Mappe quantitative reali.	33
3.2	Mappa B_0	34
3.3	Sequenza MRF. (a) Diagramma della sequenza di acquisizione. In ogni blocco di acquisizione successivo, identificato da un indice di TR ($TR(1) \dots TR(N)$), le componenti della sequenza sono variate con un pattern pseudorandom. (b,c) I 500 punti delle sequenze dei FA e TR	35
3.4	Confronto tra k-spazio totalmente campionato (a, b) e k-spazio sottocampionato (d, e), e le corrispondenti immagini ricostrui- te (c, f) usando la trasformata inversa di Fourier. Nel caso sot- tocampionato l'immagine risulta sfocata e contiene artefatti dovuti al fenomeno di aliasing.	36
3.5	Illustrazione della signature temporale di un singolo voxel ac- quisita con un approccio di MRF basato sulla sequenza IR- bSSFP: totalmente campionata (a), con rumore e sottocam- pionamento del 15% (b).	37
3.6	Confronto tra la convergenza di FLOR con lo step di accele- razione e nel caso standard.	39
3.7	MSE al variare del parametro di regolarizzazione tra 0 e 30.	40
3.8	MSE al variare del parametro di regolarizzazione tra 0 e 0.5.	41
3.9	Ricostruzione dei contrasti con l'algoritmo standard di MRF dai dati totalmente campionati, ricostruzione con FLOR dai dati sottocampionati e con rumore, e relativo grafico dell'er- rore MSE all'aumentare delle iterazioni.	42
3.10	MRF originale: matching tra la signature di un voxel e l'ele- mento del dizionario di indice 1566 che meglio rappresenta le proprietà di quel voxel.	43
3.11	FLOR: matching tra il fingerprint di un voxel e l'entrata del dizionario di indice 1493 che risulta maggiormente correlata con quel voxel.	44

3.12 Ricostruzione delle mappe T_1 e T_2 in ms. Da sinistra: ground truth, ricostruzione con l'algoritmo originale dai dati 100% campionati e senza rumore, e ricostruzione con l'algoritmo FLOR dai dati con rumore sottocampionati del 15%.	45
3.13 Mappe d'errore delle ricostruzioni di T_1 e T_2 in ms. Da sinistra: ricostruzione con l'algoritmo convenzionale di MRF dai dati 100% campionati e senza rumore, e ricostruzione con l'algoritmo FLOR dai dati con rumore sottocampionati del 15%.	46
3.14 Mappe T_1 stimate con l'algoritmo FLOR (colonna sinistra), e corrispondenti mappe d'errore (colonna destra), al variare della lunghezza di acquisizione della sequenza.	49
3.15 Mappe T_2 stimate con l'algoritmo FLOR (colonna sinistra), e corrispondenti mappe d'errore (colonna destra), al variare della lunghezza di acquisizione della sequenza.	50
3.16 Mappe stimate con l'algoritmo FLOR al variare del fattore di sottocampionamento. (a)-(c): Mappe T_1 con diversi rapporti di sottocampionamento. (d)-(f): Ricostruzione delle mappe T_2 con differenti fattori di sottocampionamento.	51
3.17 Stima dell'accuratezza al variare del rapporto di sottocampionamento. RMSE per le mappe T_1 (a) e T_2 (b) stimate con FLOR al variare del fattore di sottocampionamento.	52
3.18 (a)-(c): Mappe T_1 ricostruite al variare di σ . (d)-(f): Mappe T_2 stimate con differenti valori di σ	54
3.19 Mappe ricostruite dai dati sottocampionati del 5% con lunghezza della sequenza di acquisizione pari a 500 (colonna sinistra) e 1000 (colonna destra).	55
3.20 MSE di ricostruzione dei contrasti di imaging al variare del parametro di regolarizzazione.	57
3.21 MSE di ricostruzione dei contrasti di imaging al variare del λ tra 0.5 e 1.	58

3.22 Ricostruzione dei contrasti con l'algoritmo FLOR e andamento del MSE fino a convergenza.	59
3.23 MRF originale: matching tra la signature di un voxel e l'elemento del dizionario di indice 33490 che risulta maggiormente correlato con quel voxel.	60
3.24 FLOR: matching tra la signature di un voxel e l'elemento del dizionario di indice 28198 che risulta maggiormente correlato con quel voxel.	60
3.25 Ricostruzione delle mappe T_1 e T_2 in ms. Da sinistra: ground truth, ricostruzione con l'algoritmo originale dai dati 100% campionati e senza rumore, e ricostruzione con l'algoritmo FLOR dai dati con rumore sottocampionati del 15%.	61
3.26 Mappe d'errore delle ricostruzioni di T_1 e T_2 in ms. Da sinistra: ricostruzione con l'algoritmo convenzionale di MRF dai dati 100% campionati e senza rumore, e ricostruzione con l'algoritmo FLOR dai dati con rumore sottocampionati del 15%.	62
3.27 Mappe T_1 stimate con l'algoritmo FLOR (colonna sinistra), e corrispondenti mappe d'errore (colonna destra), al variare della lunghezza di acquisizione della sequenza.	64
3.28 Mappe T_2 stimate con l'algoritmo FLOR (colonna sinistra), e corrispondenti mappe d'errore (colonna destra), al variare della lunghezza di acquisizione della sequenza.	65
3.29 Stima dell'accuratezza al variare del rapporto di sottocampionamento. RMSE per le mappe T_1 (a) e T_2 (b) stimate con FLOR al variare del fattore di sottocampionamento.	67
3.30 Mappe stimate con l'algoritmo FLOR al variare del fattore di sottocampionamento. (a)-(c): Mappe T_1 con diversi rapporti di sottocampionamento. (d)-(f): Ricostruzione delle mappe T_2 con differenti fattori di sottocampionamento.	67
3.31 (a)-(c): Mappe T_1 ricostruite al variare di σ . (d)-(f): Mappe T_2 stimate con differenti valori di σ	68

Elenco delle tabelle

2.1	Algoritmo MRF originale	26
2.2	Algoritmo FLOR	31
3.1	Intervalli e passi usati per la creazione del dizionario.	38
3.2	MSE di ricostruzione dei contrasti all'aumentare delle iterazioni.	42
3.3	MAPE delle mappe T_1 e T_2 stimate con l'algoritmo convenzionale di MRF e con FLOR.	47
3.4	Tempi di esecuzione dell'algoritmo convenzionale di MRF e dell'algoritmo FLOR.	47
3.5	MAPE delle mappe T_1 e T_2 stimate con FLOR al variare della lunghezza di acquisizione della sequenza.	48
3.6	MAPE di ricostruzione delle mappe T_1 e T_2 al variare del rapporto di sottocampionamento.	53
3.7	Errori di ricostruzione al variare della deviazione standard del rumore complesso Gaussiano.	54
3.8	Errori di ricostruzione dai dati sottocampionati del 5% al variare della lunghezza di acquisizione.	56
3.9	Tempi di esecuzione dell'algoritmo convenzionale di MRF e dell'algoritmo FLOR.	56
3.10	Errore di ricostruzione dei contrasti all'aumentare delle iterazioni.	58
3.11	MAPE delle mappe T_1 e T_2 stimate con l'algoritmo convenzionale di MRF e con FLOR.	63

3.12 MAPE delle mappe T_1 e T_2 stimate con FLOR al'aumentare della lunghezza di acquisizione.	63
3.13 MAPE di ricostruzione delle mappe T_1 e T_2 al variare del rapporto di sottocampionamento.	66
3.14 Errori di ricostruzione al variare della deviazione standard del rumore complesso Gaussiano con media nulla.	69

Capitolo 1

Principi di risonanza magnetica e fingerprinting

In questo capitolo verranno trattati i fondamenti della risonanza magnetica e verrà illustrato l'approccio di fingerprinting. Nella sezione 1.1 verrà descritta la tecnica di indagine della Risonanza Magnetica Nucleare (NMR) e la relativa storia; in sezione 1.2 verrà approfondita la sua applicazione in campo medico, usata prevalentemente a scopi diagnostici nella tecnica di Imaging a Risonanza Magnetica (MRI). Nella sezione 1.3 verrà trattato l'approccio di fingerprinting nel campo del Quantitative MRI (QMRI) con un excursus sul suo sviluppo nel corso degli anni.

1.1 Nuclear Magnetic Resonance

NMR è una tecnica di indagine basata sulla misura della precessione dello spin di protoni o di altri nuclei dotati di momento magnetico quando sono sottoposti a un campo magnetico.

1.1.1 Storia

Le conoscenze di base che hanno condotto alla scoperta del fenomeno della NMR risalgono al 1924, quando il fisico austriaco Wolfgang Pauli (Amburgo,

Premio Nobel 1945), per rendere conto della struttura fine delle righe di certi spettri atomici, formulò l'ipotesi che alcuni nuclei fossero dotati di un momento angolare intrinseco.

E' stato però Isidor Rabi (New York, Nobel 1944) ad effettuare nel 1937 il primo esperimento NMR su fasci atomici [2].

Tuttavia la scoperta della NMR è da attribuire ai fisici americani Felix Bloch ed Edward Purcell, che nel 1946 studiando i protoni, indipendentemente l'uno dall'altro a Stanford e ad Harvard, scoprirono il fenomeno della risonanza e per questo ricevettero il premio Nobel per la Fisica nel 1952.

Nel periodo tra il 1950 e il 1970 la NMR fu sviluppata e usata principalmente per analisi molecolari chimiche e fisiche.

Brown e Gamsom, della Chevron Corporation, nel 1960 fecero la prima registrazione sperimentale di NMR in un pozzo per la ricerca petrolifera [3].

Fu Raymond Vahn Damadian nel 1971 a dimostrare, con esperimenti su cavie da laboratorio, che i tessuti sani e i tessuti tumorali fornivano risposte differenti all'analisi della NMR, stimolando così i ricercatori a prendere in considerazione la risonanza magnetica come strumento per la rilevazione di malattie.

Nel 1973 Paul Lauterbur scoprì l'importanza dei gradienti applicati ai campi magnetici e sviluppò un metodo per generare immagini 2D e 3D usando i gradienti, e nel 1975 Richard Ernst propose l'utilizzo di un processo di codifica di fase e frequenza e l'impiego della trasformata di Fourier, elementi che ancora oggi sono alla base delle moderne tecniche di MRI. Peter Mansfield, invece, apportò un miglioramento attraverso un metodo matematico che avrebbe permesso di effettuare la scansione in pochi secondi, piuttosto che in alcune ore, e produrre immagini ancora più dettagliate.

Negli anni '80 iniziò la diffusione in ambito clinico della nuova metodica di immagine e nel 2003 Paul C. Lauterbur dell'Università dell'Illinois e Peter Mansfield dell'Università di Nottingham ricevettero il premio Nobel per la Medicina per le loro scoperte nel campo dell'imaging con risonanza magnetica [4].

1.1.2 Principi fisici

Come implica il nome, NMR coinvolge nuclei, campi magnetici, e il fenomeno di risonanza (derivante dall'interazione dei nuclei con i campi magnetici) [5].

Sappiamo che ogni oggetto fisico si può suddividere successivamente nelle sue molecole costituenti, poi in atomi, e infine in nuclei. I nuclei con pesi atomici dispari e/o numeri atomici dispari, come il nucleo dell'atomo di idrogeno (che ha un solo protone), possiedono un momento angolare \vec{J} , spesso chiamato spin. Sebbene lo spin nucleare sia una proprietà caratteristica della meccanica quantistica, nel modello vettoriale classico lo spin è visualizzato come una rotazione attorno al proprio asse.

Parliamo di sistema di spin (nucleare) quando ci riferiamo ad un insieme di nuclei dello stesso tipo presenti in un oggetto, e una proprietà importante è il cosiddetto magnetismo nucleare, creato posizionando il sistema di spin in un campo magnetico statico esterno, e avente origine dal campo magnetico microscopico associato allo spin nucleare. Un nucleo allo stesso modo di un protone possiede carica elettrica, e ruota attorno al proprio asse se ha spin non nullo, generando un campo magnetico attorno ad esso, che è analogo a quello che circonda un microscopico magnete a barra, come è mostrato in figura 1.1 [6].

Fisicamente, il campo magnetico è rappresentato da una quantità vettoriale $\vec{\mu}$, che è chiamata momento magnetico, ed è legata al vettore di momento angolare di spin dalla relazione

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J}$$

dove γ è una costante nota come rapporto giromagnetico.

Per attivare il magnetismo macroscopico da un oggetto, lo si espone a un forte campo magnetico statico esterno di intensità B_0 , orientato per convenzione lungo l'asse z di un sistema di riferimento fisso ($\vec{B}_0 = B_0 \vec{k}$). Di conseguenza il momento magnetico $\vec{\mu}$ non si allinea secondo le linee del campo \vec{B}_0 , ma esegue un moto di precessione attorno all'asse del campo stesso, detta

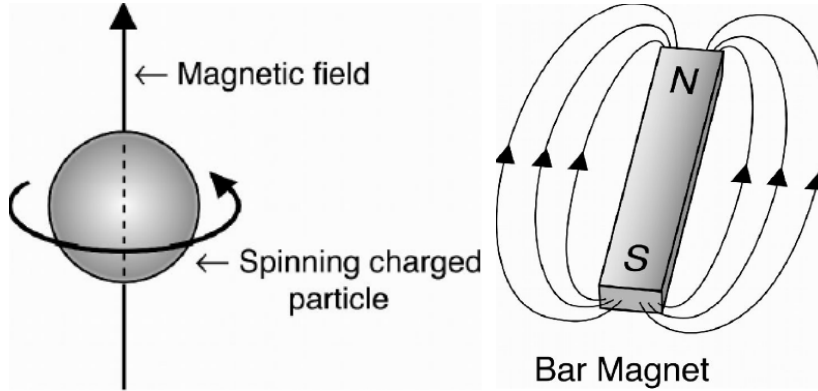


Figura 1.1: Nuclei con spin non nulli generano campo magnetico e sono considerati come magneti microscopici.

precessione nucleare (figura 1.2 [3]), che equivale al tasso di cambiamento del suo momento angolare

$$\frac{d\vec{J}}{dt} = \vec{\mu} \times B_0\vec{k},$$

da cui

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma\vec{\mu} \times B_0\vec{k}.$$

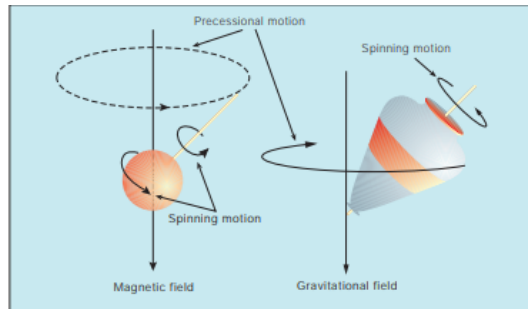


Figura 1.2: La precessione di uno spin nucleare intorno a un campo magnetico statico è simile all'oscillazione di una trottola in un campo gravitazionale.

La frequenza angolare del moto di precessione, conosciuta come frequenza di Larmor è

$$\omega_0 = \gamma B_0.$$

Per descrivere il comportamento collettivo di un sistema di spin si introduce un vettore magnetizzazione macroscopico \vec{M} , che è il vettore somma di tutti i momenti magnetici nell'oggetto, e si esprime come

$$\vec{M} = \sum_{n=1}^{N_s} \vec{\mu}_n$$

dove N_s è il numero totale di spin. Il vettore magnetizzazione \vec{M} è orientato parallelamente a \vec{B}_0 . Sebbene ci sia una microscopica componente trasversale per ogni vettore di momento magnetico, la componente trasversale di \vec{M} è nulla all'equilibrio perché i momenti magnetici sono fuori fase tra loro.

Ora, se somministriamo al sistema di spin un impulso a RadioFrequenza (RF), cioè introduciamo un campo magnetico $\vec{B}_1(t)$ rotante sul piano xy e perpendicolare a \vec{B}_0 (figura 1.3 [6]), il vettore magnetizzazione \vec{M} eseguirà una precessione attorno al campo \vec{B}_1 , detta precessione forzata.

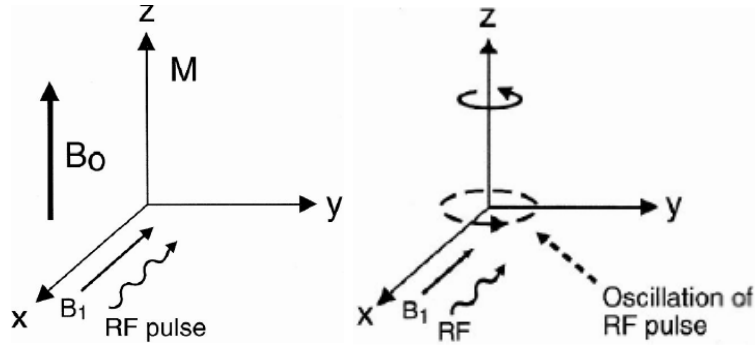


Figura 1.3: Il vettore magnetizzazione M ha la stessa direzione del campo magnetico esterno \vec{B}_0 , perpendicolare al campo \vec{B}_1 oscillante sul piano xy .

Se è soddisfatta la condizione di risonanza

$$\omega_{rf} = \omega_0,$$

cioè la frequenza di oscillazione del campo \vec{B}_1 coincide con la frequenza di Larmor, allora avrà luogo il fenomeno di risonanza: il vettore magnetizzazione si allontanerà progressivamente dalla direzione verticale con moto a spirale, per poi avvicinarsi al piano trasversale con angolo di deviazione detto *flip angle*, definito come il più piccolo angolo tra \vec{M} e l'asse z (figura 1.4 [6]).

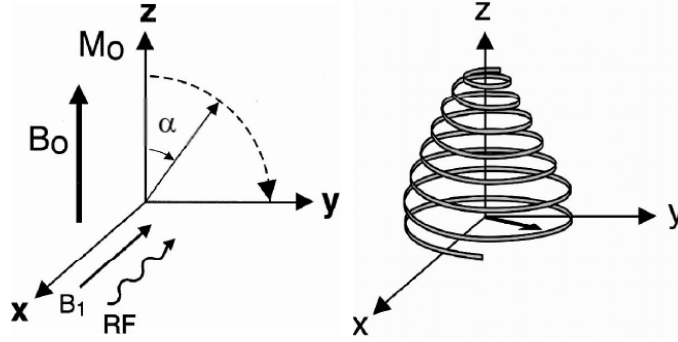


Figura 1.4: Il vettore magnetizzazione si allontana dall'asse z di un angolo α e con moto a spirale si sposta sul piano xy .

Il comportamento di \vec{M} nel tempo in presenza di un campo magnetico applicato $\vec{B}_1(t)$ è descritto quantitativamente dalle equazioni di Bloch, nella seguente forma generale:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B} - \frac{M_x \vec{i} + M_y \vec{j}}{T_2} - \frac{(M_z - M_z^0) \vec{k}}{T_1}$$

dove M_z^0 è il valore di equilibrio termico per \vec{M} in presenza soltanto di \vec{B}_0 , T_1 e T_2 sono costanti di tempo che caratterizzano il processo di rilassamento del sistema di spin dopo che è stato turbato dal suo stato di equilibrio. Infatti, dopo che un sistema di spin è stato perturbato da un impulso di RF, in accordo con le leggi della termodinamica, ritorna al suo stato di equilibrio (figura 1.5 [6]). Questo processo è caratterizzato da:

- una precessione di \vec{M} attorno al campo \vec{B}_0 , chiamata precessione libera,
- una ricostruzione della magnetizzazione longitudinale M_z , detta rilassamento longitudinale,
- e la distruzione della magnetizzazione trasversale M_{xy} , denominata rilassamento trasversale.

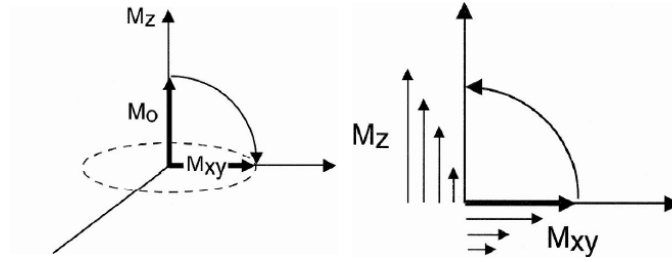


Figura 1.5: Applicato l'impulso RF il vettore magnetizzazione viene ruotato sul piano xy . Al termine dell'impulso la magnetizzazione trasversale inizia a decadere e quella longitudinale comincia a ricostruirsi.

Risolvendo le equazioni di Bloch possiamo dare una descrizione fenomenologica di come la magnetizzazione trasversale e longitudinale evolvono nel tempo dopo un impulso di RF

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-t/T_2}$$

$$M_z(t) = M_z^0(1 - e^{-t/T_1}).$$

Il termine T_1 indica il tempo impiegato dalla magnetizzazione longitudinale per ritornare al 63% del suo valore originario, cioè all'equilibrio termico M_z^0 ; viene definito tempo di rilassamento spin-reticolo, in quanto coinvolge i trasferimenti di energia che avvengono tra il sistema di spin e il resto dell'ambiente (figura 1.6 (a) [6]). La costante di tempo T_2 , invece, misura la velocità con cui la magnetizzazione trasversale decade e si riduce al 37% del suo valore massimo; viene chiamata tempo di rilassamento spin-spin in quanto coinvolge le interazioni tra i momenti magnetici dei singoli nuclei, cioè è

legata alla dinamica temporale che porta gli spin nucleari a perdere coerenza e quindi a sfasarsi (figura 1.6 (b) [6]).

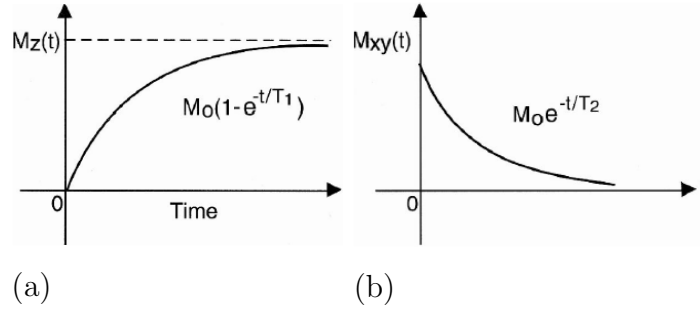


Figura 1.6: Ricostruzione della magnetizzazione longitudinale con costante T_1 (a), e decadimento della magnetizzazione trasversale con costante T_2 (b).

Nel suo processo di decadimento, la magnetizzazione trasversale oscilla con frequenza pari a quella di Larmor, inducendo una corrente elettrica alternata in una bobina ricevente, posta sul piano trasversale a M_z . Questo fenomeno è detto FID (*Free Induction Decay*) e la corrente transitoria è proprio il segnale di NMR da cui si potranno formare le immagini. Al termine dell'impulso di RF, il segnale di FID dovrebbe decadere con costante T_2 , ma a causa delle disomogeneità del campo magnetico \vec{B}_0 , si osserva un decadimento più veloce con costante T_2^* . L'ampiezza del segnale dipende da molti parametri, in particolare il flip angle, il numero totale di spin, e la forza del campo magnetico. Se si considera che la bobina ricevente presenta un periodo di transizione tra la fase di eccitazione degli spin e quella di possibile ricezione del segnale (tempo morto), per T_2^* molto brevi diventa rilevabile solo la coda del segnale di FID. Si può rimediare a questo inconveniente grazie alla registrazione di un segnale analogo: il segnale di *echo*. Una caratteristica che distingue un segnale di echo da un segnale di FID è la “bilateralità”, un lato deriva dalla fase di rifocalizzazione, cioè quando gli spin ritornano in sincronia di fase, e l'altro lato è il risultato del periodo di sfasamento. Un segnale di echo può essere generato da impulsi multipli (*RF echo*) oppure attraverso l'inversione dei gradienti di campo magnetico (*gradient echo*).

1.2 Magnetic Resonance Imaging

La risonanza magnetica nucleare ha applicazioni in chimica, petrofisica, geofisica applicata e medicina; in quest'ultimo campo è usata prevalentemente a scopi diagnostici nella tecnica di MRI per produrre immagini ad alta definizione di caratteristiche interne fisiche e chimiche del corpo umano. MRI presenta alcune caratteristiche significative [5]:

- uno scanner MRI, come ogni altro dispositivo di imaging tomografico, fornisce una matrice multidimensionale di dati (o immagine) che rappresenta la distribuzione spaziale di qualche quantità fisica misurata, e può generare sezioni bidimensionali con qualsiasi orientamento e immagini volumetriche tridimensionali;
- i segnali di Risonanza Magnetica (MR) per la formazione dell'immagine provengono direttamente dall'oggetto stesso, senza bisogno di iniezione di isotopi radioattivi;
- MRI opera nel range delle onde di radiofrequenza dello spettro elettromagnetico;
- le immagini di MR sono estremamente ricche di informazioni. Il valore di ogni pixel in generale è dipendente da molti parametri intrinseci, come la densità protonica, il tempo di rilassamento spin-reticolo T_1 , il tempo di rilassamento spin-spin T_2 . Gli effetti che questi ed altri parametri hanno sull'immagine possono essere ridotti o migliorati tramite un altro set di parametri che vengono impostati dall'operatore, come il tempo di ripetizione (T_R), il tempo di echo (T_E), il flip angle (α). Quindi un'immagine di MR della stessa parte del corpo può risultare drasticamente diversa se ottenuta con differenti parametri di acquisizione.

1.2.1 Tecnologia

Le principali componenti di un sistema di imaging a risonanza magnetica sono [2, 4, 5]:

- un magnete principale,
- un sistema di gradiente di campo magnetico,
- un sistema di RF,
- un sistema computerizzato in grado di controllare tutte le componenti, calcolare e visualizzare le immagini e i dati di MRI, gestire l'archiviazione, la stampa e il trasferimento dei risultati.

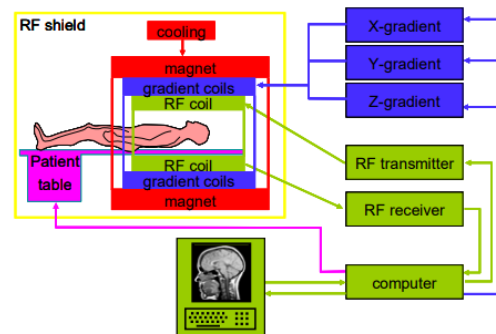


Figura 1.7: Schema a blocchi di un sistema di MRI [1].

Il magnete principale ha la funzione di generare un forte campo magnetico statico uniforme, \vec{B}_0 , al fine di polarizzare gli spin nucleari. Nella pratica, il magnete da solo non è in grado di generare un campo magnetico altamente omogeneo, e quindi per superare questo problema è comune usare un secondo campo magnetico compensativo creato da un set di bobine, dette *shim coils*, per produrre un campo complessivo al livello di omogeneità desiderata.

Il sistema di gradiente di campo magnetico normalmente consiste di tre bobine ortogonali, dette *gradient coils*, designate a produrre campi magnetici

variabili nel tempo, con non uniformità spaziale controllata, essenziali per la localizzazione del segnale.

Il sistema di RF consiste di una bobina trasmittente capace di generare il campo magnetico rotante \vec{B}_1 , e una bobina ricevente che converte la magnetizzazione in segnale elettrico; entrambe vengono usualmente chiamate *RF coils* perché risuonano ad una frequenza radio. In alcuni casi, viene usata una bobina singola sia come trasmittente che come ricevente.

1.2.2 Procedura di imaging

Localizzazione del segnale

E' stato chiarito nella Sezione 1.1 come attivare un segnale di MR, tuttavia questo è la somma di segnali "locali" provenienti da tutte le parti dell'oggetto, ed è quindi necessario differenziarli attraverso una localizzazione spaziale [5]. Questo viene fatto tramite i gradienti di campo magnetico, ognuno in ciascuna delle direzioni x , y e z . In base alla loro funzione, questi gradienti vengono chiamati [6]: gradiente di selezione (*slice-select gradient*), gradiente di lettura o codifica di frequenza (*readout or frequency-encoding gradient*), e gradiente di codifica di fase (*phase-encoding gradient*).

Se trasmettiamo un impulso di RF la cui frequenza non coincide con quella di Larmor, non viene eccitato nessuno dei protoni nell'oggetto. Tuttavia, se facciamo in modo che il campo magnetico vari da punto a punto, introducendo un gradiente lungo la direzione z , allora ogni posizione avrà la sua unica frequenza di risonanza. Se ora trasmettiamo un impulso di RF con una sola singola frequenza, si riceveranno segnali corrispondenti ad una linea al livello del campo magnetico relativo a quella frequenza, ma sarebbe una linea sottile infinita. Allora, è necessario trasmettere un impulso di RF che contenga un range di frequenze corrispondente all'intervallo di intensità del campo magnetico di una particolare sezione. Il range di frequenze determina lo spessore dello strato.

Per ottenere la localizzazione spaziale completa abbiamo bisogno di discriminare i punti all'interno della sezione, dato che, per creare un'immagine di uno strato, abbiamo bisogno di conoscere l'intensità del segnale che proviene da ogni pixel, o più accuratamente, da ogni voxel. Quindi entrano in gioco la codifica di fase e la codifica di frequenza.

Si applica un gradiente generalmente lungo la direzione y . All'istante iniziale i momenti magnetici della slice selezionata hanno tutti la stessa fase; nel momento in cui si applica il gradiente i momenti ruoteranno con una velocità dipendente dalla loro posizione y ; dopo aver tolto il gradiente lungo y , gli spin continueranno a ruotare alla stessa frequenza, ma con diverse fasi. Il gradiente di codifica di fase viene applicato tante volte quante sono le righe della matrice da acquisire, variando ad ogni ripetizione la sua intensità. Il segnale acquisito ad ogni ripetizione viene inserito in una linea del k -spazio; i punti del centro di questo spazio forniscono la maggior parte dell'intensità del segnale dell'immagine di MR (determinando il contrasto), mentre i punti della periferia, che provengono dal segnale con minore ampiezza a causa degli sfasamenti più ampi, forniscono informazione sui contorni e i dettagli più piccoli dell'immagine. Terminata la fase di codifica di fase, viene attivato il gradiente atto alla codifica di frequenza lungo la direzione x .

Il k -spazio dunque è un insieme di informazioni relative a fase e frequenza, e applicando la trasformata di Fourier, è possibile discriminare le varie intensità di segnale corrispondenti alle varie fasi e frequenze. Mediante la conversione dei valori numerici in scala di grigi, si assegna un valore di intensità di grigio alle coordinate corrispondenti e si ottiene così l'immagine di MR.

Sequenze di base per l'acquisizione dell'immagine

Si definisce *pulse sequence* la modalità di applicazione degli impulsi a radiofrequenza che induce uno specifico contrasto nell'immagine, dato dall'effetto dominante di uno dei diversi parametri (T_1 , T_2 , T_2^* , *proton density* (PD)) [5].

- Immediatamente dopo che la magnetizzazione longitudinale si sposta sul piano xy a causa dell'impulso, il sistema è detto saturo.

La sequenza *saturation-recovery* consiste in una successione di impulsi a 90° equidistanti, e l'intervallo di tempo che intercorre tra due impulsi successivi è detto tempo di ripetizione (*repetition time*, TR).

La condizione di saturazione significa che il decadimento della magnetizzazione trasversale risultante da un impulso a 90° è completato prima che il successivo impulso venga applicato.

Questa sequenza è capace di generare un contrasto nell'immagine sia dipendente dalla densità di spin (con un TR lungo), sia dipendente da T_1 (T_1 -weighted contrast) (con un TR breve) (figura 1.8 (a)).

- La sequenza *inversion-recovery* (figura 1.8 (b)) inizia con un impulso preparatorio (o impulso inverso) di 180° che, dopo un certo tempo TI (*inversion time*), è seguito da un impulso a 90° . Successivamente, trascorso un periodo di tempo di recupero o ritardo TD (*recovery or delay time*), viene applicato un nuovo impulso a 180° .

Questa sequenza di eccitazione genera migliori contrasti T_1 -pesati rispetto alla sequenza saturation recovery, ed è più utile per differenziare tessuti con densità di spin simile e valori di T_2 analoghi, ma con valori di T_1 leggermente diversi.

- Per generare un echo di RF, sono necessari almeno due impulsi. Se consideriamo un impulso a 90° , e dopo un tempo di recupero un impulso a 180° , il segnale così prodotto è chiamato spin-echo (SE). I protoni messi in fase dall'impulso di RF a 90° , cominciano man mano che passa il tempo ad andare nuovamente fuori sincronia di fase, causando l'abbattimento progressivo della magnetizzazione trasversale. Per ottenere nuovamente un segnale di RM utilizzabile è necessario ricostruire M_{xy} . La sequenza *spin-echo* per fare questo utilizza un nuovo impulso a 180° , detto impulso di rifocalizzazione, che inverte M_{xy} lungo l'asse z , riuscendo così a produrre ad un certo tempo TE (*echo time*) un echo del

segnale di FID scambiando di posizione gli spin che hanno perso la sincronia di fase.

Questa sequenza, variando i parametri TR e TE , permette di ottenere nell'immagine un contrasto dipendente in misura maggiore o minore da T_1 , da T_2 , o dalla densità protonica. In particolare, con TR e TE brevi risultano immagini T_1 -pesate; con un TR più lungo, associato a un TE breve avremo un contrasto dipendente dalla densità di spin; infine con TR e TE sufficientemente lunghi vengono generate immagini T_2 -dipendenti (figura 1.8 (c), (d)).

- La sequenza *gradient-echo* (figura 1.8 (e)) non applica l'impulso di rifocalizzazione, ma genera il segnale di echo tramite un'inversione del gradiente, che provoca lo sfasamento controllato dei protoni. Immediatamente dopo, il gradiente viene riapplicato ma con polarità opposta per riportare i protoni in sincronia di fase. A differenza della sequenza spin-echo, gli spin non vengono scambiati di posizione, ma l'applicazione con polarità opposta del gradiente fa sì che gli spin che erano stati rallentati dalla precedente introduzione del gradiente vengano ora accelerati, mentre quelli che erano stati accelerati siano rallentati.

Questa sequenza genera immagini T_1 e T_2^* -pesate. Il contrasto dipendente da T_2^* è caratteristico della sequenza gradient-echo, ed è controllabile aggiustando il tempo di echo T_E , in modo analogo a come il contrasto dipendente da T_2 è aggiustato nella sequenza spin-echo.

A differenza della sequenza spin-echo, però, il contrasto T_1 nella sequenza gradient-echo è dipendente principalmente dal flip angle α , invece che dal tempo di ripetizione TR . Nello specifico, all'aumentare di α , il peso del fattore T_1 diventa più significativo, e può essere ulteriormente regolato selezionando differenti tempi di ripetizione.

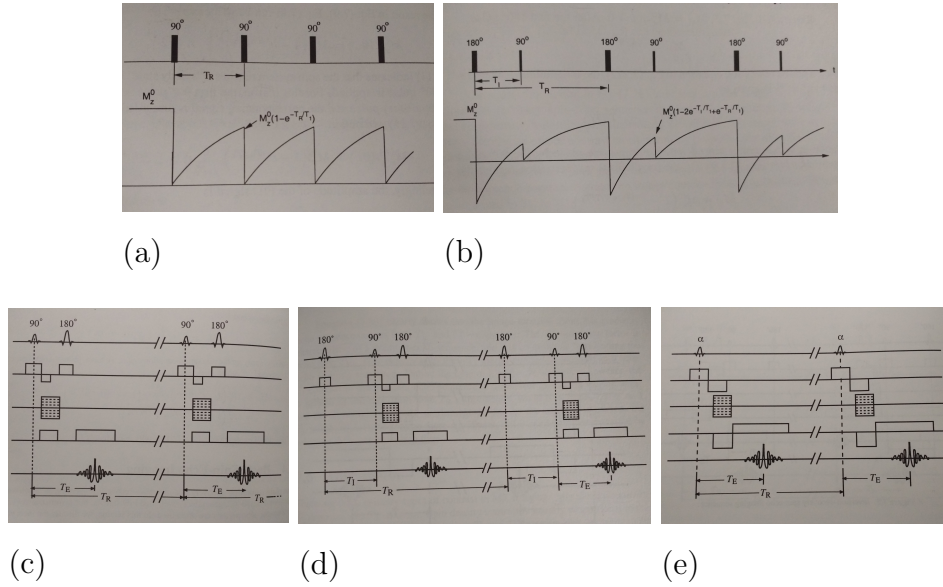


Figura 1.8: Sequenze di base: (a) saturation-recovery, (b) inversion-recovery, (c) saturation-recovery spin-echo, (d) inversion-recovery spin-echo, (e) gradient-echo.

1.3 Magnetic Resonance Fingerprinting

Magnetic Resonance Fingerprinting (MRF) [7] è una tecnica relativamente nuova nel campo della risonanza magnetica.

Tecniche di risonanza magnetica come la spettroscopia di NMR e MRI sono ampiamente usate in fisica, biologia e medicina per la loro abilità di generare informazioni dettagliate riguardo le proprietà di numerosi materiali o tessuti, compresi quelli che riflettono molti stati patologici comuni. Però, in pratica le acquisizioni di risonanza magnetica sono spesso limitate a una misurazione qualitativa o ‘pesata’ di un insieme ristretto di queste proprietà; l’intensità del segnale di risonanza magnetica non è quasi mai quantitativa di per sé. Lo stesso materiale può avere intensità diverse in diversi set di dati a seconda di molti fattori, tra cui il tipo e l’impostazione dello scanner, i rilevatori utilizzati e così via. Anche se questa informazione qualitativa si è dimostrata estremamente preziosa per la diagnosi, la prognosi e la valutazio-

ne terapeutica, la mancanza di quantificazione condiziona l'analisi oggettiva, porta a variabilità nell'interpretazione, e potenzialmente limita l'utilità della tecnologia in alcuni scenari clinici. Dunque un'acquisizione multiparametrica robusta e completamente quantitativa è stata a lungo l'obiettivo della ricerca in risonanza magnetica. QMRI è ampiamente usato nella misurazione dei parametri intrinseci di un tessuto, come T_1 , T_2 [8]. Dato che i tempi di rilassamento variano in caso di malattia, QMRI permette la diagnosi di patologie differenti, inclusa sclerosi multipla, Alzheimer, Parkinson, epilessia e tumore. Tuttavia, i metodi quantitativi sviluppati fino ad oggi forniscono informazioni su un singolo parametro alla volta, richiedono tempi di scansione significativi, e sono spesso molto sensibili alle imperfezioni del sistema, all'impostazione della misurazione e alle condizioni sperimentali, risultando perciò quasi sempre impraticabili. Quindi misurazioni puramente qualitative di risonanza magnetica rimangono lo standard oggi, in particolare in MRI clinico.

La tecnica di MRF potrebbe superare questi limiti adottando un approccio completamente diverso nell'acquisizione, elaborazione e visualizzazione dei dati. In QMRI, gli approcci più recenti sono basati sull'acquisizione di una serie di immagini generate con sequenze spin-echo o inversion-recovery con differenti tempi di ripetizione e tempi di echo, per valutare ogni parametro magnetico (T_1 o T_2) separatamente. Dopo l'acquisizione, viene fatto il confronto tra la curva d'intensità di ogni pixel e il segnale previsto da un modello matematico (figura 1.9 [9]). Questo processo deve essere ripetuto per ciascun parametro di interesse. La limitazione nel valutare un parametro alla volta ha reso questi approcci estremamente inefficienti a causa del tempo di scansione prolungato, e quindi non adatti per un ambiente clinico.

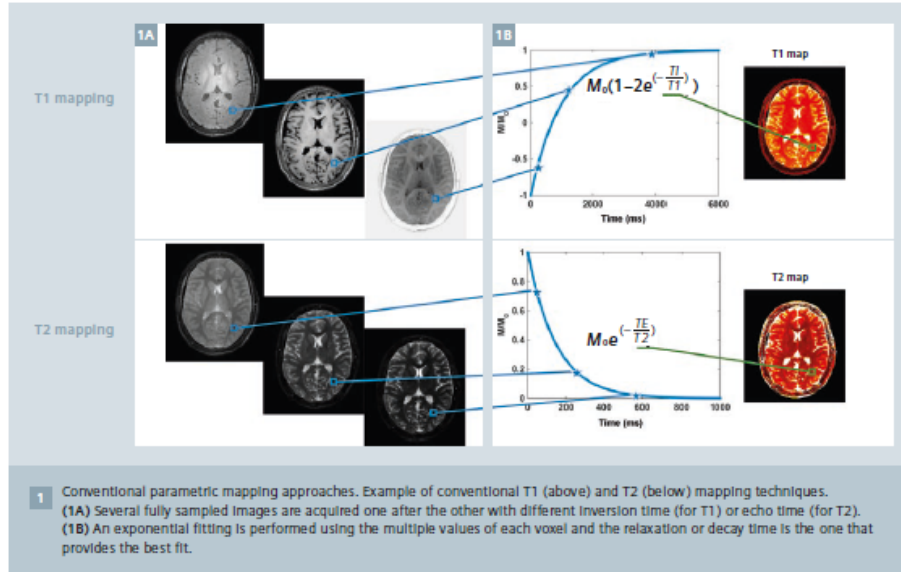


Figura 1.9: Approcci convenzionali di mapping parametrico.

MRF, invece di assumere un modello esponenziale di evoluzione del segnale, considera uno schema di acquisizione pseudocasuale per generare numerosi contrasti di imaging diversi. Sfrutta i differenti parametri di acquisizione nel tempo per produrre una *signature* temporale, un *fingerprint*, cioè un'impronta digitale, per ogni materiale in esame. Confrontando questa unica signature con un insieme pregenerato di pattern simulati, i parametri quantitativi si possono estrarre *off-line*. MRF si serve del fatto che ogni tessuto risponde in maniera diversa ad una data sequenza pseudocasuale. Variando i parametri d'acquisizione (come TR , TE , flip angle), vengono generati segnali unici da differenti tessuti. Successivamente all'acquisizione, è utilizzato un algoritmo di pattern recognition per fare il match tra il segnale acquisito di ogni voxel e una voce di un dizionario di possibili candidati di tessuti. Le voci del dizionario sono create simulando la risposta del tessuto alla sequenza per un range di valori dei parametri T_1 e T_2 , usando le equazioni di Bloch. Il dizionario risultante contiene le signature temporali dei vari materiali simulati, assegnata la sequenza pseudo-random. I parametri quantitativi, come T_1 e T_2 ,

si possono recuperare dai dati facendo corrispondere la signature acquisita all'entrata del dizionario con maggiore correlazione. Questo processo è analogo all'identificazione di impronte digitali utilizzata dagli esperti forensi per individuare le persone di interesse. L'evoluzione del segnale acquisita è unica per ciascun tessuto e può essere vista come l'impronta digitale raccolta che deve essere identificata. Il dizionario è equivalente al database in cui sono archiviate tutte le impronte digitali conosciute, insieme a tutte le informazioni relative a ciascuna persona. Nel caso forense, ogni impronta digitale è collegata alla caratteristica della persona associata, ad esempio il nome, l'altezza, il colore degli occhi, il giorno di nascita, etc. Analogamente, in MRF, ogni fingerprint nel dizionario è legato alle caratteristiche di identificazione del tessuto associato, come il T_1 , il T_2 , la densità di spin, il B_0 , la diffusione, etc. Dopo l'acquisizione, il fingerprint contenuto in un voxel è confrontato con tutte le voci del dizionario, e quella che meglio si adatta al fingerprint acquisito è considerata una corrispondenza positiva, il che significa che il tessuto rappresentato nel voxel è stato identificato. L'unicità delle diverse componenti del segnale e l'accuratezza con cui il dizionario viene simulato sono due elementi cruciali per la corretta stima dei parametri tissutali. In MRI, i dati sono acquisiti nel k -spazio, l'acquisizione di un singolo contrasto di MRI ad alta risoluzione dura molto tempo. Dato che MRF è basato sulla rapida acquisizione di centinaia di contrasti diversi, viene eseguito un forte sotto-campionamento nel k -spazio per ottenere la risoluzione temporale richiesta (figura 1.10 [9]). MRF può acquisire risultati completamente quantitativi in tempi paragonabili a una tradizionale risonanza magnetica qualitativa, senza l'elevata sensibilità agli errori di misura riscontrabili in molti altri metodi veloci. Cosa ancora più importante, MRF ha il potenziale di esaminare quantitativamente molti parametri simultaneamente dato un tempo di scansione sufficiente, mentre le attuali tecniche di risonanza magnetica possono solo esaminare una serie limitata di parametri contemporaneamente. MRF dunque fornisce un modo alternativo per rilevare e analizzare quantitativamente cambiamenti complessi che possono rappresentare alterazioni fisiche di una

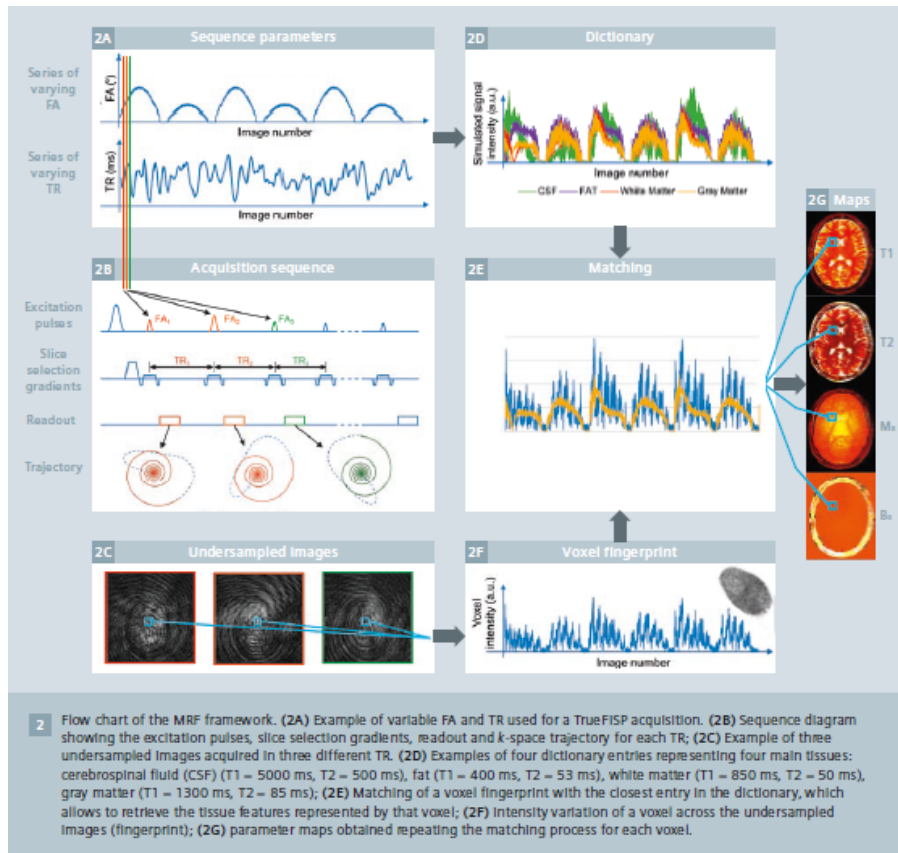


Figura 1.10: Diagramma di flusso della procedura MRF.

sostanza o indicatori precoci di malattia; inoltre può anche essere utilizzato per identificare la presenza di uno specifico materiale o tessuto bersaglio, che aumenterà la sensibilità, la specificità e la velocità di uno studio di risonanza magnetica e potenzialmente porterà a nuove metodologie di test diagnostici. Quando viene abbinato ad un algoritmo di pattern recognition appropriato, MRF offre anche un nuovo e più robusto comportamento in presenza di rumore o altri errori di acquisizione che può portare alla quasi completa soppressione degli effetti deleteri derivanti da questi fattori, e quindi ad un miglioramento nell'accuratezza della misurazione.

1.3.1 Stato dell'arte

Ma *et al.* [7] sono stati i primi a sviluppare la tecnica di MRF. A differenza del convenzionale MRI qualitativo, questa nuova tecnica quantitativa usa parametri variabili di acquisizione per raccogliere informazioni relative al tessuto sulla base di specifiche evoluzioni del segnale all'interno di ogni voxel. Il cuore di questo approccio è rappresentato dal dizionario composto da evoluzioni simulate del segnale, calcolate usando le equazioni di Bloch con differenti combinazioni dei parametri di MR d'interesse. Nell'implementazione originale, le evoluzioni del segnale osservate sono state abbinate alle entrate del dizionario usando il *template matching*, dove il prodotto scalare è stato calcolato tra il segnale osservato e ciascuna delle voci del dizionario per trovare il massimo, così da recuperare le combinazioni di parametri uniche per quell'entrata.

Questa nuova tecnica ha attirato notevolmente l'attenzione della comunità di imaging in risonanza magnetica sia per gli sviluppi tecnici che per le applicazioni cliniche [10, 11, 12].

Sebbene è stato mostrato in [7] che questa procedura è robusta e può accuratamente predire i valori dei parametri, non sono stati trattati esplicitamente gli artefatti dovuti al sottocampionamento. I dati sottocampionati sono visibilmente sfocati e presentano artefatti di aliasing; chiaramente, il sottocampionamento introduce anche un sostanziale livello di rumore nel dominio temporale. Recenti lavori hanno implementato tecniche di ricostruzione avanzate per superare questi artefatti causati dal sottocampionamento. Approcci basati sullo sfruttamento della sparsità del segnale in qualche dominio di trasformazione con una tecnica di *compressed sensing* sono stati esaminati da Davies *et al.* [13] e Wang *et al.* [14]. Zhao *et al.* [15] hanno formulato MRF come un problema di massima verosimiglianza, sviluppando un approccio di ricostruzione iterativo per ogni punto temporale. Anche se queste tecniche mostrano risultati migliori rispetto al metodo di MRF originale, non sfruttano la somiglianza temporale tra punti adiacenti, che è intrinseca nell'acquisizione dinamica utilizzata in MRF.

Un approccio comune per trarre vantaggio dalla ridondanza esiste in MRI dinamico, basato sulla modellazione dei dati acquisiti con approssimazione *low-rank*. Nel contesto di MRF, recenti lavori usano un approccio low-rank in MRF per comprimere il dizionario per ricostruzioni più veloci. Infatti una delle sfide che questo approccio affronta è la grande quantità di dati che genera specialmente quando necessita di un buon dizionario; il numero di elementi nei dizionari MRF può facilmente raggiungere bilioni, rendendo la memorizzazione, il caricamento e l'elaborazione dei dizionari estremamente difficile anche quando si usano computer moderni. I dizionari generati, tuttavia, sono altamente ridondanti e grazie a questa proprietà un'approssimazione matriciale low-rank può ridurre le dimensioni dei dizionari significativamente. Per esempio, McGivney *et al.* [16] hanno recentemente fatto vedere che lo step di matching in MRF si può accelerare di un fattore di 40 per *MRF-fast imaging* con dizionario *Steady-State Precession* (FISP) e di un termine pari a 5 per *MRF-Balanced, Steady-State Free Precession* (bSSFP), usando la decomposizione ai valori singolari (SVD [17]) per comprimere il dominio temporale dei dizionari di MRF. Tuttavia, il maggior contributo alle dimensioni di un dizionario è la dimensione relativa alle proprietà del tessuto, che è tipicamente maggiore rispetto alla dimensione temporale. Questo rende l'approccio con SVD infattibile poiché è troppo costoso eseguire questa operazione con dizionari di grandi dimensioni. Cauley *et al.* [18] affrontano questo problema e accelerano ulteriormente il processo di matching introducendo un algoritmo di matching rapido di gruppo. Per prima cosa separa il dizionario in un certo numero di gruppi, i cui elementi sono altamente correlati all'interno di ogni gruppo; la SVD è applicata a ciascuno dei gruppi con dimensioni molto più piccole paragonate a quelle del dizionario originale per raggiungere una compressione temporale. Il matching viene poi eseguito con un dizionario ridotto invece che con quello completo per ottenere le mappe dei parametri di MRF. Questi approcci risparmiano tempo per la ricostruzione, ma non necessariamente migliorano la qualità delle mappe ricostruite o riducono il tempo di acquisizione.

La prima introduzione di un vincolo low-rank per migliorare la ricostruzione in MRF è stata proposta da Zhao *et al.* [19, 20], seguita da un approccio *sub-space constrained low-rank* introdotto da Mazor *et al.* [21]. Estensioni di questa idea includono l'aggiunta di un termine sparso nella ricostruzione con approssimazione low-rank [22] e la rappresentazione dei dati con approssimazione low-rank nel dominio del k -spazio [23]. Recentemente, sono stati pubblicati alcuni approcci che utilizzano la conoscenza a priori del dizionario insieme ad un vincolo low-rank. Zhao *et al.* [24] hanno presentato un algoritmo efficiente che esegue una SVD del dizionario e incorpora i vettori singolari destri nella soluzione, per ottenere una stima migliore delle signature temporali. Una tecnica simile è stata proposta da Assländer *et al.* [25], che hanno inserito i vettori singolari sinistri nella soluzione. Nel lavoro di Yang *et al.* [26] viene introdotto un nuovo approccio low-rank per problemi di MRF di grandi dimensioni, in cui è proposta una SVD random per generare un'approssimazione low-rank del dizionario, seguita da un fitting polinomiale per generare mappe dei parametri di MRF ad alta risoluzione. Questi metodi mostrano che sfruttare la ridondanza con una soluzione basata su approssimazione low-rank migliora i risultati in confronto all'approccio di sparsità. Tuttavia, le mappe ottenute soffrono ancora dell'errore di quantizzazione, dovuto al fatto che nel matching viene fatto corrispondere un singolo elemento del dizionario con un singolo pixel. Inoltre, molti di questi metodi sono basati su un rango fisso, impostato inizialmente, che può essere difficile da determinare in anticipo.

Mazor *et al.* in [8] estendono la loro idea iniziale presentata in [21] e impongono un vincolo low-rank nel dominio dell'immagine oltre a vincolare la soluzione al sottospazio del dizionario. In particolare, sfruttano la proprietà low-rank dei contrasti temporali di imaging concatenati, oltre al fatto che il segnale di MRF è rappresentato in modo sparso nel dominio del dizionario generato. Presentano uno schema iterativo che consiste di uno step del gradiente seguito da una proiezione low-rank usando la decomposizione ai valori singolari.

Capitolo 2

Metodi numerici per problemi di fingerprinting

Come largamente descritto nel capitolo precedente, MRF permette di codificare simultaneamente diversi parametri caratteristici dei tessuti, applicando sequenze di impulsi con parametri di acquisizione variabili [23]. Queste sequenze di MRF sono finalizzate alla generazione di un'evoluzione unica del segnale (MR fingerprint) per ogni tipo di tessuto. Un dizionario, contenente le evoluzioni del segnale corrispondenti a un elevato numero di tessuti e parametri, e la sequenza di MRF di impulsi applicata sono calcolati attraverso le equazioni di Bloch, consentendo di ottenere mappe quantitative dei parametri tramite la selezione, dal dizionario, dell'evoluzione del segnale che meglio corrisponde all'evoluzione misurata.

Nella sezione 2.1 verrà esposta la formulazione del problema di MRF, mentre in sezione 2.2 verranno presentati l'algoritmo di MRF originale e l'algoritmo proposto da Mazor *et al.* in [8].

2.1 Formulazione del problema di fingerprinting

I dati di MRF consistono di frame multipli, acquisiti nel dominio di Fourier (k -spazio), dove ogni fotogramma è il risultato di parametri di acquisizione differenti [8]. Si inseriscono le misurazioni in una matrice \mathbf{Y} di dimensioni $Q \times L$, dove Q è il numero di campioni del k -spazio in ogni frame, L è il numero di fotogrammi. \mathbf{Y} rappresenta la trasformata di Fourier dei contrasti di imaging, inseriti in una matrice \mathbf{X} di dimensioni $N^2 \times L$.

Ogni colonna di \mathbf{Y} risulta dal sottocampionamento ($Q \ll N^2$) e dall'aggiunta di rumore Gaussiano complesso con media nulla.

La riga $\mathbf{X}_{j,:}$ rappresenta la signature temporale di un singolo pixel (che si assume corrispondente a un singolo tessuto). La signature dipende dai tempi di rilassamento, T_1 e T_2 , dalla densità protonica (PD), e dal parametro di off-resonance (B_0), raggruppati in un vettore riga:

$$\Theta_1^j = [T_1^j, T_2^j, PD^j, B_0^j], \quad 1 \leq j \leq N. \quad (2.1)$$

Ogni colonna, $\mathbf{X}_{:,i}$ rappresenta un'immagine di risposta acquisita in corrispondenza di un singolo punto temporale con differenti parametri di acquisizione, inseriti in un vettore colonna:

$$\Theta_2^j = [TR^i, FA^i]^T, \quad 1 \leq i \leq L \quad (2.2)$$

dove TR è il tempo di ripetizione e FA indica il flip angle dell'impulso di RF.

Quindi, $\mathbf{X}_{j,:} = f(\Theta_1^j, \Theta_2^j)$, dove $f\{\cdot\}$ rappresenta le equazioni di Bloch.

L'obiettivo in MRF è di ricostruire, dalle misurazioni \mathbf{Y} , i contrasti di imaging \mathbf{X} e i parametri quantitativi di ogni pixel definiti in (2.1), sotto l'ipotesi che ogni pixel nell'immagine contenga un singolo tipo di tessuto e che Θ_2 sia noto.

La ricostruzione è eseguita tramite la definizione di un dizionario che consiste nel simulare il segnale generato da M tessuti usando le equazioni

di Bloch (cioè M combinazioni diverse dei tempi di rilassamento T_1 e T_2 , e di B_0). Come risultato otteniamo un dizionario \mathbf{D} di dimensioni $M \times L$ ($M > L$ dato che il numero di tessuti simulati è maggiore della lunghezza della sequenza). Il parametro PD non viene simulato nel dizionario, ma è ottenuto dal confronto tra il segnale acquisito e l'elemento del dizionario che meglio correla con esso. Dopo la ricostruzione di \mathbf{X} , ogni riga in \mathbf{X} è confrontata con una singola riga del dizionario, e T_1 , T_2 e B_0 sono stimati come i parametri corrispondenti alla voce del dizionario che meglio si abbina alla riga di \mathbf{X} . Ogni signature del dizionario ha i suoi unici valori di T_1 , T_2 e B_0 memorizzati in una tabella, nota come *Look Up Table* (LUT), rappresentata come la matrice \mathbf{LUT} di dimensioni $M \times 3$.

2.2 Algoritmi per la ricostruzione di mappe quantitative con fingerprinting

In questa sezione verrà illustrato l'algoritmo originale di MRF [7] e, in seguito, verrà presentato l'approccio adottato da Mazor *et al* in [8].

2.2.1 Algoritmo originale

L'approccio suggerito nell'originale articolo di MRF [7] è descritto nell'algoritmo in tabella 2.1. Dopo l'acquisizione dei dati il matching, finalizzato a identificare il tessuto di ogni voxel, è eseguito facendo il prodotto scalare tra il segnale del voxel e ciascun fingerprint simulato del dizionario. La voce che restituisce il valore più alto è considerata come quella che meglio rappresenta le proprietà del tessuto, e i rispettivi valori di T_1 , T_2 e B_0 sono assegnati al voxel [9]. Nell'algoritmo, $F^H\{\cdot\}$ è l'operatore trasformata di Fourier inversa preceduta da uno zero padding. I parametri k_j sono gli indici di dizionario del matching, j è un indice spaziale e i è un indice temporale, che rappresenta l' i -esimo frame dell'acquisizione. Le mappe dei parametri sono estratte dalla matrice \mathbf{LUT} , che contiene i valori di T_1 , T_2 e B_0 per ogni k_j [8].

Algoritmo 1: Algoritmo MRF originale

Input:

un set di immagini del k -spazio sottocampionate: \mathbf{Y}

un dizionario pre-simulato: \mathbf{D}

una appropriata look up table: \mathbf{LUT}

Output:

le mappe dei parametri magnetici: $\widehat{T}_1, \widehat{T}_2, \widehat{B}_0, \widehat{PD}$

Calcolare per ogni i e j :

$$\begin{aligned}\widehat{\mathbf{X}}_{:,i} &= F^H \{\mathbf{Y}_{:,i}\} \\ \widehat{k}_j &= \arg \max_k \frac{|\langle D_k, \widehat{\mathbf{X}}_{j,:} \rangle|}{\|D_k\|_2} \\ \widehat{PD}^j &= \max \left\{ \frac{\text{real} \langle D_{\widehat{k}_j}, \widehat{\mathbf{X}}_{j,:} \rangle}{\|D_{\widehat{k}_j}\|_2^2}, 0 \right\} \\ \widehat{T}_1^j, \widehat{T}_2^j, \widehat{B}_0^j &= \mathbf{LUT}(\widehat{k}_j)\end{aligned}$$

Tabella 2.1: Algoritmo MRF originale

2.2.2 Algoritmo FLOR

Mazor *et al.* in [8] propongono un nuovo approccio chiamato magnetic resonance Fingerprinting con vincolo LOW Rank (FLOR), in cui viene imposto un vincolo low-rank nel dominio dell'immagine insieme alla limitazione della soluzione al sottospazio del dizionario. In particolare, è sfruttata la proprietà low-rank del dominio temporale di MRF, attraverso uno schema iterativo che consiste di uno step con metodo del gradiente seguito da una proiezione nel sottospazio generato dagli elementi del dizionario, al fine di limitare la struttura del comportamento del tessuto simulato nel dizionario. Le immagini stimate sono poi decomposte con SVD e i valori singolari sono sottoposti a *soft-thresholding* per ridurre il valore della norma nucleare ad ogni iterazione. Si ottengono così tre vantaggi principali:

- FLOR formula il problema come un problema convesso. La soluzione

è rigorosamente sviluppata sulla base del metodo incrementale del subgradiente prossimale [27]. Questa tecnica è nota per la convergenza al minimo globale, indipendentemente dal punto di partenza iniziale;

- FLOR è basato su una soluzione con norma nucleare, e non richiede di fissare il rango in anticipo. Questo porta a una soluzione che adatta il rango in accordo con la natura dello specifico dataset;
- il vincolo del sottospazio in FLOR non è limitato agli elementi del dizionario, ma piuttosto permette di avere una soluzione che sia estesa dal dizionario. Ciò consente una ricostruzione migliore dei contrasti di imaging temporale.

La somiglianza tra punti temporali è una caratteristica fondamentale della sequenza di MRF e, inoltre, esiste un alto grado di somiglianza tra le signature in \mathbf{D} . Di conseguenza, la matrice dei contrasti di imaging \mathbf{X} è tipicamente una matrice low-rank. Si noti che l'assunzione che \mathbf{X} sia una matrice di questo tipo vale finché esiste la somiglianza tra i frame temporali in \mathbf{X} , e più voxel nell'immagine appartengono a un singolo tessuto, indipendentemente dai parametri di acquisizione specifici. Questa proprietà di \mathbf{X} si può sfruttare per migliorare la ricostruzione usando il seguente problema di ottimizzazione:

$$\begin{aligned} \min_{\mathbf{X}, \mathbf{R}} \quad & \frac{1}{2} \sum_i \|\mathbf{Y}_{:,i} - F_u\{\mathbf{X}_{:,i}\}\|_2^2 \\ & \text{rank}(\mathbf{X}) \leq r \\ & \mathbf{X} = \mathbf{R}\mathbf{D} \end{aligned}$$

dove r è il rango della matrice \mathbf{X} , definito come un parametro prefissato, e \mathbf{R} è una matrice che confronta ogni pixel ($\mathbf{X}_{j,:}$) con le signature del dizionario. In molte implementazioni precedenti di approccio low-rank per MRF, si applica un confronto tra un singolo elemento del dizionario e un singolo pixel, e questo significa che le righe di \mathbf{R} sono vettori sparsi con un solo elemento non nullo, che contengono i valori di PD per ogni riga di \mathbf{X} .

Tuttavia, in [8] si è riscontrato che risultati superiori, in termini di risoluzione spaziale e corrispondenza con il *ground truth*, si possono ottenere rilassando il vincolo $\mathbf{X} = \mathbf{R}\mathbf{D}$, e permettendo ad \mathbf{X} di essere composta da più elementi del dizionario ad ogni passo dell'algoritmo di ottimizzazione, dove nello step finale ogni voxel è confrontato con un singolo tessuto. Ciò consente alle signature non simulate di essere descritte da una combinazione lineare di quelle simulate. Il matching tra \mathbf{X} e il dizionario viene fatto solo al passo finale, dopo che \mathbf{X} è stata completamente ricostruita, allo scopo di estrarre le mappe dei parametri. Per brevità si scrive il vincolo $\mathbf{X} = \mathbf{R}\mathbf{D}$ come $\mathbf{X} \in \mathbb{D}$ dove $\mathbb{D} = \{\mathbf{X} : \mathcal{N}(\mathbf{X}) \supseteq \mathcal{N}(\mathbf{D})\}$, e si considera la seguente forma regolarizzata:

$$\min_{\mathbf{X} \in \mathbb{D}} \frac{1}{2} \sum_i \|\mathbf{Y}_{:,i} - F_u\{\mathbf{X}_{:,i}\}\|_2^2 + \lambda \text{rank}(\mathbf{X}) \quad (2.3)$$

per qualche parametro di regolarizzazione fisso λ . Il problema (2.3) non è convesso a causa del vincolo sul rango. Perciò rilassiamo questo vincolo sostituendo il rango di \mathbf{X} con la norma nucleare $\|\mathbf{X}\|_*$, definita come la somma dei valori singolari di \mathbf{X} [28]. Questo si traduce nel seguente problema :

$$\min_{\mathbf{X} \in \mathbb{D}} \frac{1}{2} \sum_i \|\mathbf{Y}_{:,i} - F_u\{\mathbf{X}_{:,i}\}\|_2^2 + \lambda \|\mathbf{X}\|_*. \quad (2.4)$$

Per risolvere (2.4) si usa il metodo incrementale del subgradiente prossimale [27], che tratta problemi della forma:

$$\arg \min_{\mathbf{X} \in \mathbb{D}} \left\{ \sum_i^m F_i(\mathbf{X}) \right\} \quad (2.5)$$

dove $F_i(\mathbf{X}) = f_i(\mathbf{X}) + h_i(\mathbf{X})$. La funzione $f_i(\mathbf{X})$ è convessa e non differenziabile, $h_i(\mathbf{X})$ è una funzione convessa e \mathbb{D} è un sottospazio non vuoto, chiuso e convesso. Lo step generale per risolvere (2.5) è dato in [16], (4.12)-(4.13):

$$\mathbf{Z}^k = \mathbf{P}_{\mathbb{D}}(\mathbf{X}^k - \mu_k g_{i_k}) \quad (2.6)$$

$$\mathbf{X}^{k+1} = \arg \min_{\mathbf{X} \in \mathbb{D}} f_{i_k}(\mathbf{X}) + \frac{1}{2\mu_k} \|\mathbf{X} - \mathbf{Z}^k\|_F^2 \quad (2.7)$$

dove $g_{i_k} \in \partial h_{i_k}(\mathbf{X}^k)$, μ_k è uno step size positivo, e $\mathbf{P}_{\mathbb{D}}$ è un operatore di proiezione in \mathbb{D} definito come

$$\mathbf{P}_{\mathbb{D}}(\mathbf{X}) = \arg \min_{\mathbf{Z} \in \mathbb{D}} \|\mathbf{Z} - \mathbf{X}\|_F^2 \quad (2.8)$$

Ci riferiamo al problema di ottimizzazione definito nello step di aggiornamento di \mathbf{X}^{k+1} come calcolo del gradiente prossimale della funzione non differenziabile f_{i_k} , soggetto al vincolo $\mathbf{X} \in \mathbb{D}$. Il nostro problema (2.4) corrisponde al caso $m = 1$ di (2.5) e

$$\begin{aligned} h(\mathbf{X}) &= \frac{1}{2} \sum_i \|\mathbf{Y}_{:,i} - F_u\{\mathbf{X}_{:,i}\}\|_2^2 = \frac{1}{2} \|\mathbf{Y} - F_u\{\mathbf{X}\}\|_F^2 \\ f(\mathbf{X}) &= \lambda \|\mathbf{X}\|_*. \end{aligned} \quad (2.9)$$

Pertanto

$$\partial h(\mathbf{X}) = F_u^H \{\mathbf{Y} - F_u\{\mathbf{X}\}\}, \quad (2.10)$$

e,

$$\mathbf{P}_{\mathbb{D}}(\mathbf{X}) = \mathbf{X} \mathbf{D}^\dagger \mathbf{D} = \mathbf{X} \mathbf{P}. \quad (2.11)$$

La soluzione di (2.7) per $f(\mathbf{X}) = \lambda \|\mathbf{X}\|_*$ senza il vincolo $\mathbf{X} \in \mathbb{D}$, è l'operatore soft-thresholding a valore singolare (SVT [28]) definito come:

$$\text{SVT}_{\mu_k \lambda}(\mathbf{Z}^k) = \mathbf{U}_r [\boldsymbol{\Sigma}_r - \mu_k \lambda \mathbf{I}]_+ \mathbf{V}_r^H. \quad (2.12)$$

$\boldsymbol{\Sigma}_r$ è una matrice diagonale con i valori singolari non nulli di \mathbf{Z}^k sulla diagonale, \mathbf{U}_r e \mathbf{V}_r sono gli r vettori singolari sinistri e destri della SVD di \mathbf{Z}^k , associati agli r valori singolari non nulli, e $[x]_+ = \max(0, x)$. Nel nostro caso, dato che $\mathbf{Z}^k \in \mathbb{D}$ (come segue da (2.6)) e il calcolo della SVT mantiene l'operando nello stesso sottospazio, il vincolo $\mathbf{X} \in \mathbb{D}$ si può omettere. Quindi, (2.7) si riduce a

$$\mathbf{X}^{k+1} = \mathbf{U}_r [\boldsymbol{\Sigma}_r - \mu_k \lambda \mathbf{I}]_+ \mathbf{V}_r^H. \quad (2.13)$$

Combinando (2.10), (2.13) e (2.11), il metodo incrementale del subgradiente prossimale per risolvere (2.4) consiste di due aggiornamenti ad ogni iterazione:

$$\mathbf{Z}^k = (\mathbf{X}^k - \mu_k F_u^H \{\mathbf{Y} - F_u \{\mathbf{X}^k\}\}) \mathbf{P} \quad (2.14)$$

$$\mathbf{X}^{k+1} = \mathbf{U}_r [\Sigma_r - \mu_k \lambda \mathbf{I}]_+ \mathbf{V}_r^H. \quad (2.15)$$

Questo costituisce il cuore dell'algoritmo FLOR, in cui i passi sono impostati come costanti, $\mu_k = \mu$, e λ è scelto sperimentalmente.

Introduciamo anche un miglioramento che riduce significativamente il tempo di convergenza, e che usa l'approccio di accelerazione suggerito da Nesterov per minimizzare una funzione convessa smooth, e la sua estensione per funzioni composite non smooth di Beck e Teboulle [29].

L'algoritmo finale è dettagliato in tabella 2.2.

Una possibile estensione dell'algoritmo FLOR per ridurre l'errore di quantizzazione dovuto al fatto che i valori della mappa sono continui, contrariamente ai valori discreti del dizionario, consiste nell'aggiungere valori al dizionario con interpolazione lineare, in regioni in cui pochi candidati corrispondono a una singola signature dei dati. In seguito si selezionano le signature del dizionario che esibiscono un alto valore di correlazione (quelle che superano una certa soglia) e si calcola la media dei corrispondenti valori di T_1 , T_2 e B_0 . Questo perfezionamento fa sì che le possibili soluzioni includano elementi che non esistono nel dizionario, e quindi permette una migliore accuratezza.

Algoritmo 2: Algoritmo FLOR

Input:

un set di immagini del k -spazio sottocampionate: \mathbf{Y}

un dizionario pre-simulato: \mathbf{D}

una appropriata look up table: \mathbf{LUT}

Output:

le mappe dei parametri magnetici: $\widehat{T}_1, \widehat{T}_2, \widehat{B}_0, \widehat{PD}$

Inizializzazione: $\mu, \lambda, t_0 = 1, \widehat{\mathbf{X}}^0 = 0, \mathbf{P} = \mathbf{D}^\dagger \mathbf{D}$

Iterare fino a convergenza:

- Step del gradiente per ogni i :

$$\widehat{\mathbf{Z}}_{:,i}^{n+1} = \widehat{\mathbf{X}}_{:,i}^n - \mu F^H \{F_u \{\widehat{\mathbf{X}}_{:,i}^n\} - \mathbf{Y}_{:,i}\}$$

- Proiezione nel sottospazio del dizionario e soft-thresholding dei valori singolari:

$$[\mathbf{U}, \mathbf{S}, \mathbf{V}] = \text{svd}(\widehat{\mathbf{Z}}^{n+1} \mathbf{P})$$

Soft-thresholding dei valori singolari non nulli $\{\sigma\}_j$ di \mathbf{S} con parametro $\lambda\mu$:

$$\sigma_j = \begin{cases} \sigma_j - \lambda\mu & \sigma_j > \lambda\mu \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

$$\widehat{\mathbf{M}}^{n+1} = \mathbf{U} \mathbf{S} \mathbf{V}^H$$

- Step di accelerazione:

$$t_{n+1} = \frac{1 + \sqrt{1 + 4t_n^2}}{2}$$

$$\widehat{\mathbf{X}}^{n+1} = \widehat{\mathbf{M}}^{n+1} + \frac{t_n - 1}{t_{n+1}} (\widehat{\mathbf{M}}^{n+1} - \widehat{\mathbf{M}}^n)$$

Ricostruire le mappe per ogni j :

$$\widehat{k}_j = \arg \max_k \frac{|\langle D_k, \widehat{\mathbf{X}}_{j,:} \rangle|}{\|D_k\|_2}$$

$$\widehat{PD}^j = \max \left\{ \frac{\text{real} \langle D_{\widehat{k}_j}, \widehat{\mathbf{X}}_{j,:} \rangle}{\|D_{\widehat{k}_j}\|_2^2}, 0 \right\}$$

$$\widehat{T}_1^j, \widehat{T}_2^j, \widehat{B}_0^j = \mathbf{LUT}(\widehat{k}_j)$$

Tabella 2.2: Algoritmo FLOR

Capitolo 3

Risultati numerici

In questo capitolo verranno mostrati alcuni test effettuati con una sequenza *Inversion-Recovery Balanced Steady State Free-Precession* (IR-bSSFP) per sperimentare l'algoritmo FLOR su due problemi differenti. Analizzeremo i risultati ottenuti con il software Matlab R2017b su un computer dotato di 2 processori Intel Xeon E5-2680 v4 con frequenza 2.4 GHz, equipaggiato con 250 GB di RAM ECC e dischi SASS in configurazione RAID10 e scheda Nvidia Tesla M10.

Nella sezione 4.1 verrà definito il problema su cui sono stati effettuati i test e i relativi due casi presi in esame, descrivendo nel particolare la sequenza utilizzata e i parametri di acquisizione, la struttura del dizionario, e i criteri di valutazione dell'algoritmo. In sezione 4.2 verrà esaminato il primo caso, mettendo a confronto l'algoritmo FLOR con il metodo originale di MRF. Inoltre si andrà a valutare l'effetto della variazione di alcuni parametri sulle ricostruzioni delle mappe quantitative. Nella sezione 4.3 verrà analizzato il secondo caso, procedendo in modo analogo al precedente.

3.1 Problema test

I test effettuati si basano su mappe quantitative reali che vengono usate in un ambiente puramente di simulazione per generare un esperimento di

MRF con dati campionati retrospettivamente. Le mappe reali derivano da scansioni cerebrali di soggetti sani che Mazor *et al.* in [8] hanno effettuato nel centro medico di Tel-Aviv Sourasky, in Israele, con uno scanner GE Signa 3T HDXT. I dati di riferimento sono stati generati dall'acquisizione di immagini ottenute con le sequenze *Fast Imaging Employing Steady-State Acquisition* (FIESTA) e *Spoiled Gradient Recalled Acquisition in Steady State* (SPGR), con 4 differenti flip angle (3° , 5° , 12° e 20°), implementando gli algoritmi DESPOTT1 e DESPOTT2, per generare le mappe quantitative dei parametri T_1 , T_2 e PD , ciascuna di 128×128 pixel.

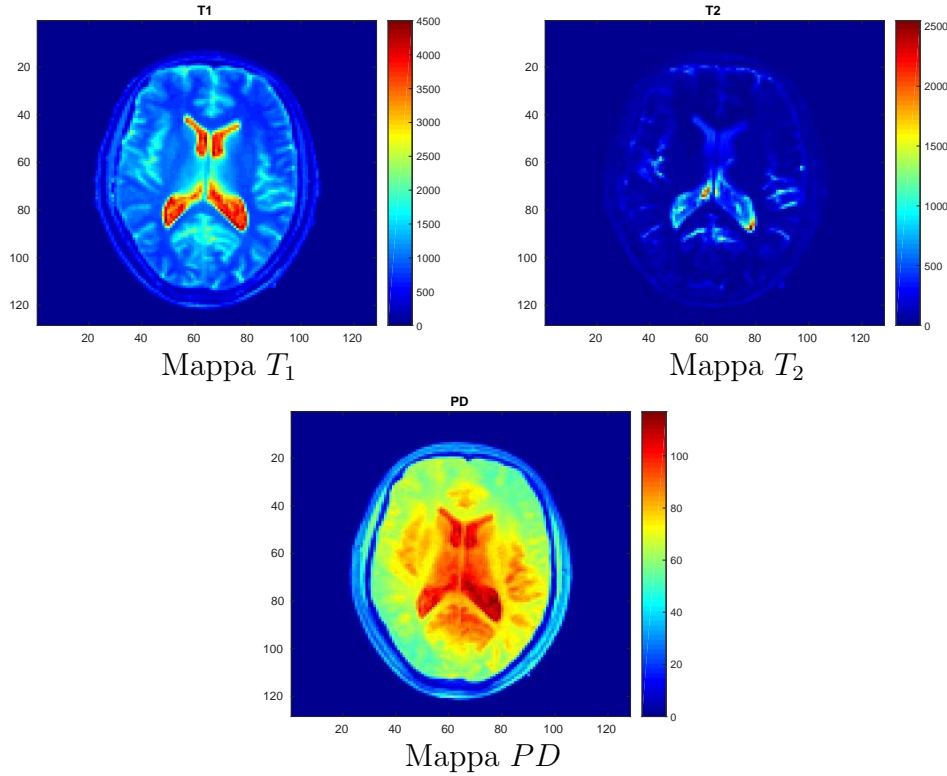


Figura 3.1: Mappe quantitative reali.

E' stata applicata la sequenza IR-bSSFP per simulare l'acquisizione di riferimento, data la vasta conoscenza esistente riguardo al segnale generato da questa sequenza, e la sua sensibilità ai parametri T_1 , T_2 , e alla frequenza *off-resonance* (B_0). La mappa B_0 , che contiene l'informazione riguardante

il campo \vec{B}_0 in ogni pixel, espressa come deviazione in frequenza dal campo nominale, è dunque una mappa delle differenze di risonanza, ed è stata generata con Matlab per due differenti casi:

- **caso 1:** la mappa B_0 è stata considerata nulla.
- **caso 2:** la mappa B_0 è stata generata con una distribuzione gaussiana centrata sullo zero, e assume valori negativi fino a -100 Hz. La mappa segue una forma gaussiana nella variazione dei valori in funzione della posizione.

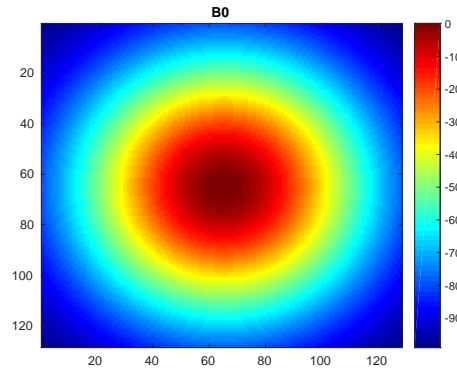


Figura 3.2: Mappa B_0 .

3.1.1 Sequenza di acquisizione

La sequenza IR-bSSFP (figura 3.3) è stata simulata con valori dei TR che seguono un perlin noise pattern nell'intervallo 9-15 ms, e una variazione sinusoidale dei FA (RF pulses) nel range di 0-80 gradi. Dopo un impulso iniziale di inversione, la sequenza dei FA è costituita da una serie di curve sinusoidali ripetute con un periodo di 250 tempi di ripetizione e flip angle massimi alternati. Nei periodi dispari, il flip angle è calcolato come $FA_t = 10 + \sin(\frac{2\pi}{500}t) \times 50 + \text{random}(5)$, dove t va da 1 a 250, e $\text{random}(5)$ è una funzione per generare valori distribuiti uniformemente con una deviazione

standard di 5. Nei periodi pari, viene diviso il precedente periodo del flip angle per 2. E' stato aggiunto un ritardo di 600 ms tra ciascuno dei periodi per permettere sia il recupero della magnetizzazione longitudinale secondo T_1 , sia il decadimento del segnale in base a T_2 . La lunghezza della sequenza è $L=500$.

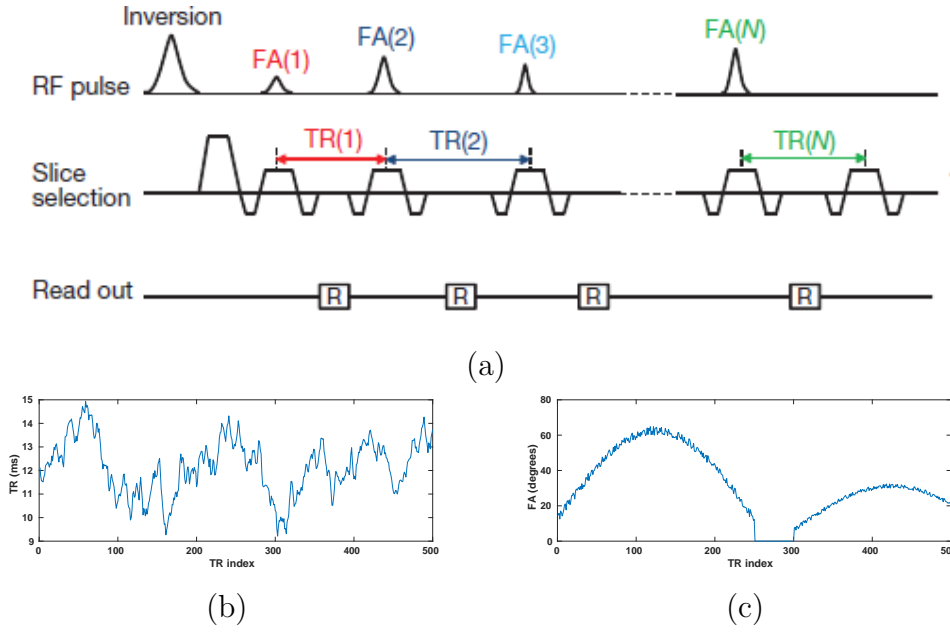


Figura 3.3: Sequenza MRF. (a) Diagramma della sequenza di acquisizione. In ogni blocco di acquisizione successivo, identificato da un indice di TR ($TR(1) \dots TR(N)$), le componenti della sequenza sono variate con un pattern pseudorandom. (b,c) I 500 punti delle sequenze dei FA e TR .

Per simulare i dati con rumore e sottocampionati, è stato aggiunto rumore Gaussiano complesso con media nulla e deviazione standard 0.5 ai dati del k -spazio. Successivamente vengono applicate delle maschere binarie, secondo cui le basse frequenze hanno maggiore probabilità di essere scelte, per acquisire solo il 15% dei campioni del k -spazio. In figura 3.4 mostriamo l'effetto del campionamento totale dei dati rispetto al sottocampionamento, ottenuto con una maschera binaria, e le ricostruzioni ottenute con la trasformata in-

versa di Fourier. Si può vedere che i dati sottocampionati risultano sfocati e affetti da aliasing.

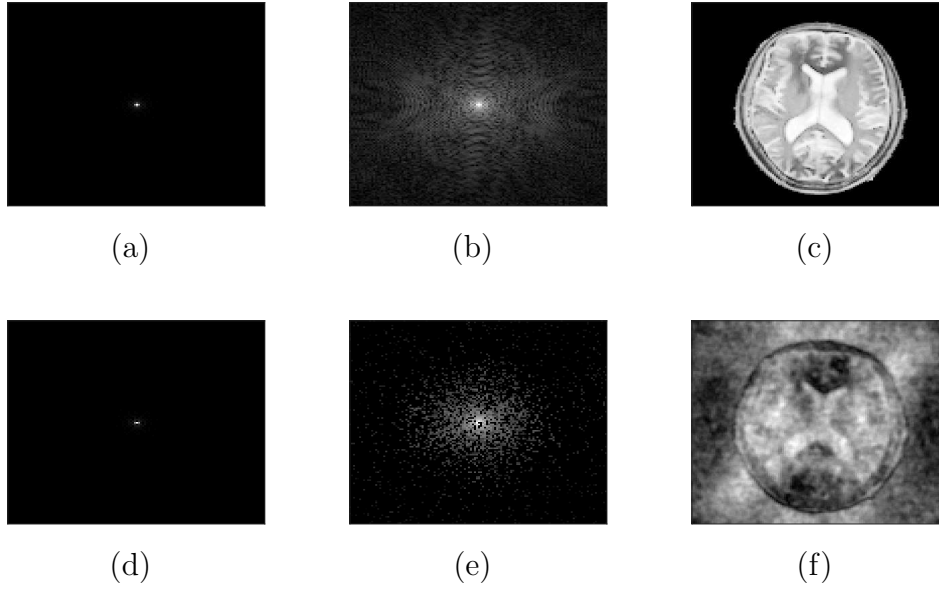


Figura 3.4: Confronto tra k-spazio totalmente campionato (a, b) e k-spazio sottocampionato (d, e), e le corrispondenti immagini ricostruite (c, f) usando la trasformata inversa di Fourier. Nel caso sottocampionato l'immagine risulta sfocata e contiene artefatti dovuti al fenomeno di aliasing.

Si illustrano in figura 3.5 gli effetti del rumore e del sottocampionamento sull'intensità del segnale, come funzione del tempo, di un voxel cerebrale rappresentativo. I dati sono acquisiti con una sequenza IR-bSSFP. Chiaramente, il sottocampionamento introduce anche un sostanziale livello di rumore nel dominio temporale.

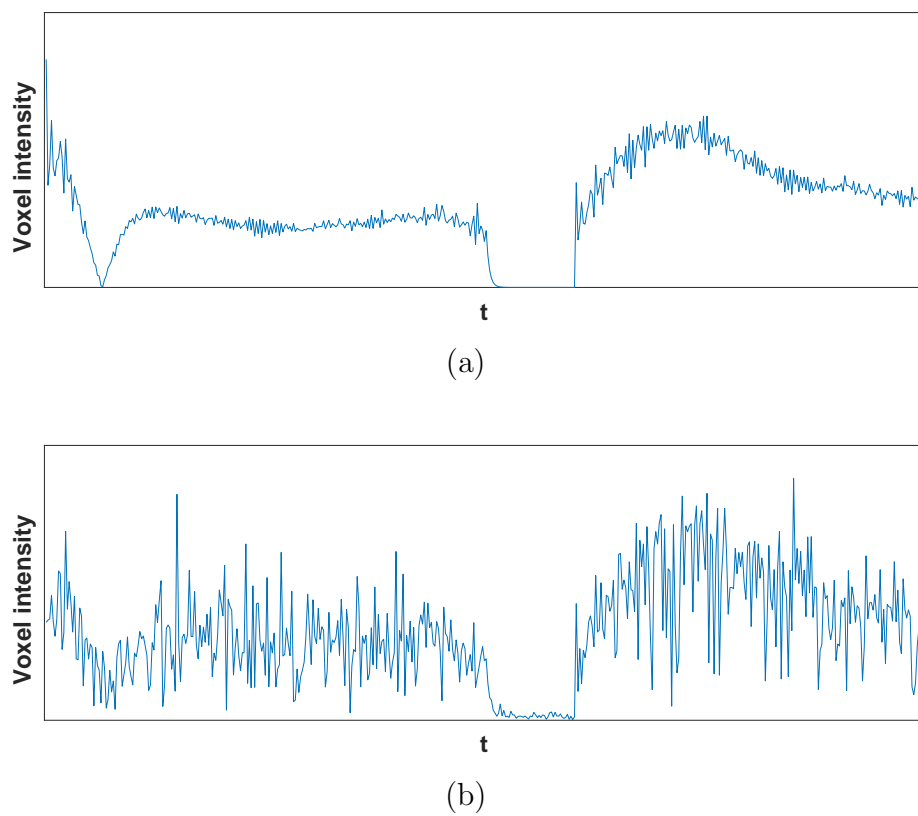


Figura 3.5: Illustrazione della signature temporale di un singolo voxel acquisita con un approccio di MRF basato sulla sequenza IR-bSSFP: totalmente campionata (a), con rumore e sottocampionamento del 15% (b).

3.1.2 Generazione del dizionario

Il dizionario si può vedere come il cuore della tecnica di MRF; è il database che contiene tutte le possibili evoluzioni del segnale che si possono osservare dall'acquisizione, e che permette di riconoscere il tessuto all'interno di ogni voxel. Nel caso di un'acquisizione con sequenza IR-bSSFP, vengono usate le equazioni di Bloch per simulare i vari effetti della sequenza di acquisizione sugli spin, dato un set di parametri di interesse, inseriti in tabella 3.1.

	Min value	Max value	Step size
T1 (ms)	100	2000	20
	2300	5000	300
T2 (ms)	20	100	5
	110	200	10
	300	1900	200
B0 (Hz)	-100	100	10

Tabella 3.1: Intervalli e passi usati per la creazione del dizionario.

Il dizionario IR-bSSFP con gli intervalli considerati in tabella 3.1 risulta in un totale di 80,136 possibili combinazioni e include i valori dei parametri che si possono ricavare comunemente da una scansione di un cervello sano.

3.1.3 Parametri dell'algoritmo FLOR

L'algoritmo FLOR risolve il problema di ottimizzazione (2.3) con il metodo del subgradiente incrementale (2.14). La lunghezza del passo μ è stata impostata pari a 1, e il parametro di regolarizzazione λ è stato scelto sperimentalmente dopo essere stato testato nell'intervallo tra 0 e 30. Nell'algoritmo è stato anche introdotto uno step di accelerazione che permette di ridurre il tempo di convergenza. Riportiamo in figura 3.6 la ricostruzione dell'errore dell'algoritmo FLOR al variare delle iterazioni con e senza lo step di accelerazione.

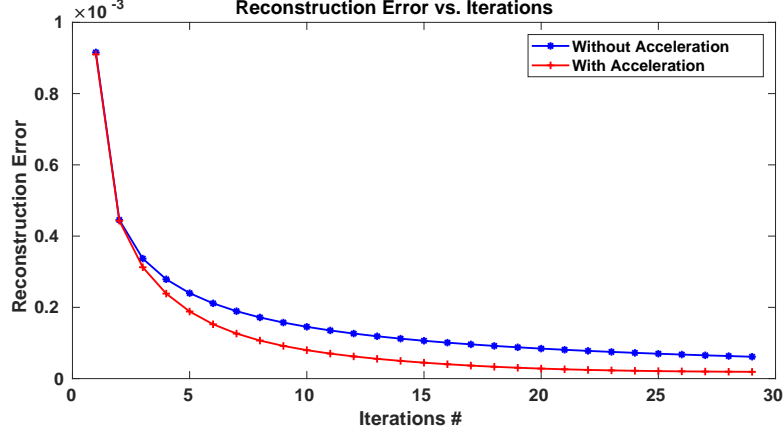


Figura 3.6: Confronto tra la convergenza di FLOR con lo step di accelerazione e nel caso standard.

3.1.4 Criteri di valutazione

Per l'analisi quantitativa dell'errore, è stata calcolata la radice dell'errore quadratico medio (*Root Mean Square Error*, RMSE) tra ogni mappa quantitativa stimata e la mappa di riferimento, definita come:

$$RMSE_i = \sqrt{\frac{\sum_i (\theta_i - \hat{\theta}_i)^2}{N}},$$

dove $\theta_i, \hat{\theta}_i$ rappresentano rispettivamente una mappa di riferimento (ad esempio T_1, T_2 o B_0) e la corrispondente mappa ricostruita, e N è il numero di pixel nella mappa. Questo criterio fornisce una misura dell'errore medio in ms.

Come ulteriore criterio abbiamo considerato il *Mean Absolute Percentage Error* (MAPE), che misura in percentuale l'accuratezza di predizione come:

$$MAPE_i = \frac{1}{N} \sum_i \left| \frac{(\theta_i - \hat{\theta}_i)}{\theta_i} \right| \times 100.$$

Anche se per il MAPE l'interpretazione è semplice, questo criterio non è sempre ottimale perché quando ci sono piccoli valori dei parametri, anche piccoli errori assoluti diventano grandi errori relativi. Inoltre non è una

misura simmetrica (per la presenza del denominatore) e non permette di computare misure negative o nulle.

L'unione di questi due parametri dà un'ottima visione dell'errore.

3.2 Caso 1: mappa B_0 nulla

In questa sezione analizzeremo il caso in cui la mappa B_0 è considerata nulla. Dunque l'obiettivo sarà la ricostruzione delle mappe dei parametri T_1 e T_2 . Dopo aver scelto empiricamente il parametro di regolarizzazione λ , mostreremo i risultati ottenuti con l'algoritmo FLOR, a confronto con l'approccio originale di MRF. Infine si andranno a variare i parametri del problema: la lunghezza della sequenza, il rapporto di sottocampionamento, e il livello di rumore.

3.2.1 Scelta del parametro di regolarizzazione

Il parametro di regolarizzazione λ è stato scelto empiricamente: fissate le iterazioni dell'algoritmo FLOR a 30 e la lunghezza del passo dello step del gradiente $\mu = 1$, è stato analizzato l'andamento dell'errore quadratico medio (*Mean Square Error* (MSE)) relativo ai contrasti di imaging ricostruiti con FLOR. L'algoritmo è stato testato con differenti valori di λ . Facendo variare λ nell'intervallo $[0, 30]$, si è osservato in figura 3.7 che la scelta ideale è prossima allo zero.

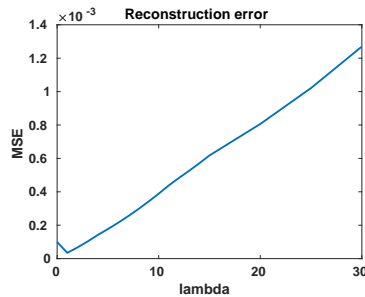


Figura 3.7: MSE al variare del parametro di regolarizzazione tra 0 e 30.

Restringendo l'intervallo al range $[0, 0.5]$ (figura 3.8), individuiamo il parametro di regolarizzazione ottimale in corrispondenza di $\lambda = 0.2$.

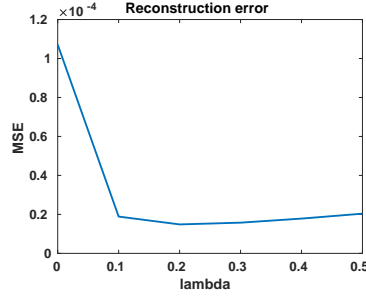


Figura 3.8: MSE al variare del parametro di regolarizzazione tra 0 e 0.5.

Fissato il parametro di regolarizzazione λ dell'algoritmo, impostiamo i parametri del problema come segue:

- $L=500$;
- fattore di sottocampionamento pari al 15%;
- $\sigma = 0.5$ (varianza del rumore Gaussiano complesso con media nulla).

Il metodo prossimale del subgradiente garantisce la convergenza della soluzione al minimo globale, indipendentemente dal punto iniziale. Le iterazioni sono state fissate pari a 30, dopo aver calcolato il MSE con 20, 30, 60, 120 e 300 iterazioni. Come si può vedere in tabella 3.2 già dalle prime iterazioni l'errore è molto piccolo, e dalla trentesima iterazione in poi il MSE diminuisce sempre meno.

Mostriamo in figura 3.9 l'ultimo frame dei contrasti ricostruiti dai dati totalmente campionati tramite la trasformata inversa di Fourier, a confronto con l'ultima immagine della sequenza dei contrasti generati dall'algoritmo FLOR con solo il 15% dei dati, e l'andamento del relativo MSE all'aumentare delle iterazioni. L'accuratezza della ricostruzione è paragonabile a quella prodotto dalla convenzionale tecnica di MRF applicata ai dati totalmente campionati e senza rumore.

Iterazioni	MSE
20	1.7e-05
30	1.4e-05
60	1.4e-05
120	1.4e-05
300	1.4e-05

Tabella 3.2: MSE di ricostruzione dei contrasti all'aumentare delle iterazioni.

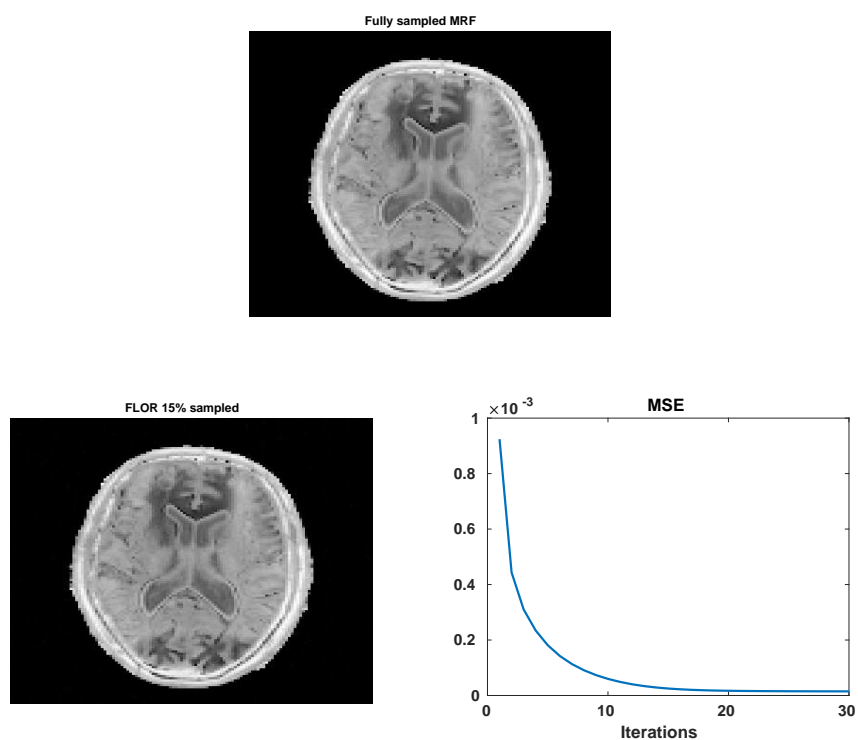


Figura 3.9: Ricostruzione dei contrasti con l'algoritmo standard di MRF dai dati totalmente campionati, ricostruzione con FLOR dai dati sottocampionati e con rumore, e relativo grafico dell'errore MSE all'aumentare delle iterazioni.

Dopo che i contrasti \mathbf{X} sono stati completamente ricostruiti, il fingerprint di ogni voxel di \mathbf{X} viene normalizzato e confrontato con tutte le voci normalizzate del dizionario. Il matching è eseguito attraverso il prodotto scalare tra il segnale del voxel e ciascun segnale simulato; l'entrata del dizionario che restituisce il valore maggiore è considerata quella che meglio rappresenta le proprietà del segnale acquisito, e i rispettivi valori di T_1 e T_2 sono assegnati al voxel. In figura 3.10 mostriamo il matching tra il fingerprint di un voxel dei contrasti ricostruiti con l'algoritmo standard di MRF, e l'entrata più simile del dizionario, che permette di recuperare le caratteristiche rappresentate da quel voxel.

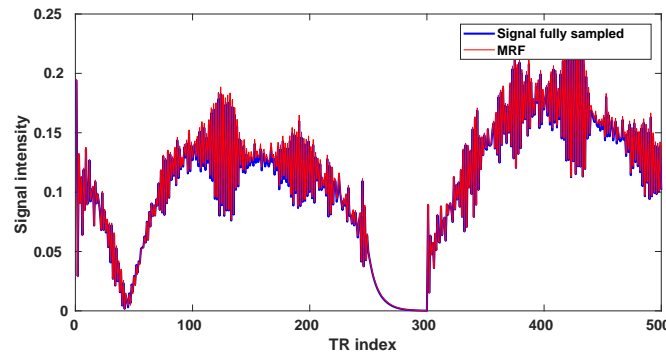


Figura 3.10: MRF originale: matching tra la signature di un voxel e l'elemento del dizionario di indice 1566 che meglio rappresenta le proprietà di quel voxel.

Analogamente riportiamo la signature di un voxel e la relativa voce del dizionario risultante dal matching nel caso dell'algoritmo FLOR in figura 3.11.

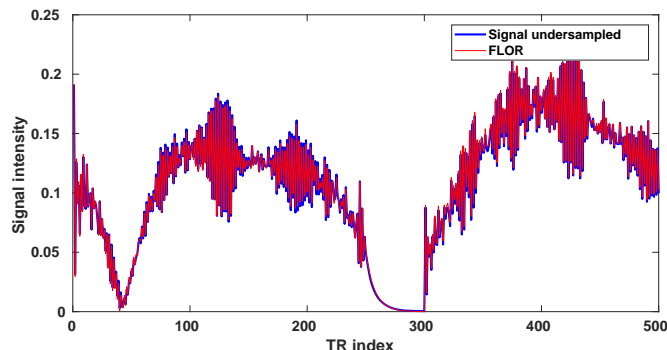


Figura 3.11: FLOR: matching tra il fingerprint di un voxel e l'entrata del dizionario di indice 1493 che risulta maggiormente correlata con quel voxel.

Mostriamo in figura 3.12 le mappe T_1 e T_2 generate con i due algoritmi, a confronto con le mappe di riferimento (sinistra). Le mappe dei parametri generate dai due metodi producono quasi esattamente gli stessi risultati, con differenze solo in alcuni pixel, indicando che la qualità delle ricostruzioni è mantenuta usando considerevolmente meno informazioni. Infatti i dettagli nelle mappe generate con FLOR sono paragonabili a quelli ottenuti dall'algoritmo originale usando il 100% dei dati senza rumore.

Le corrispondenti mappe d'errore, ottenute come differenza in valore assoluto tra il ground truth e la mappa ricostruita, di ciascun metodo sono riportate in figura 3.13.

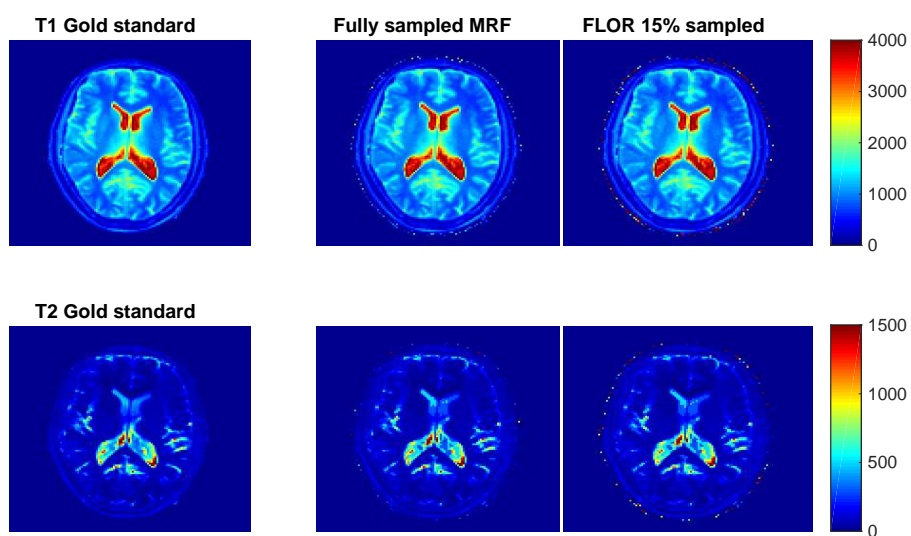


Figura 3.12: Ricostruzione delle mappe T_1 e T_2 in ms. Da sinistra: ground truth, ricostruzione con l'algoritmo originale dai dati 100% campionati e senza rumore, e ricostruzione con l'algoritmo FLOR dai dati con rumore sottocampionati del 15%.

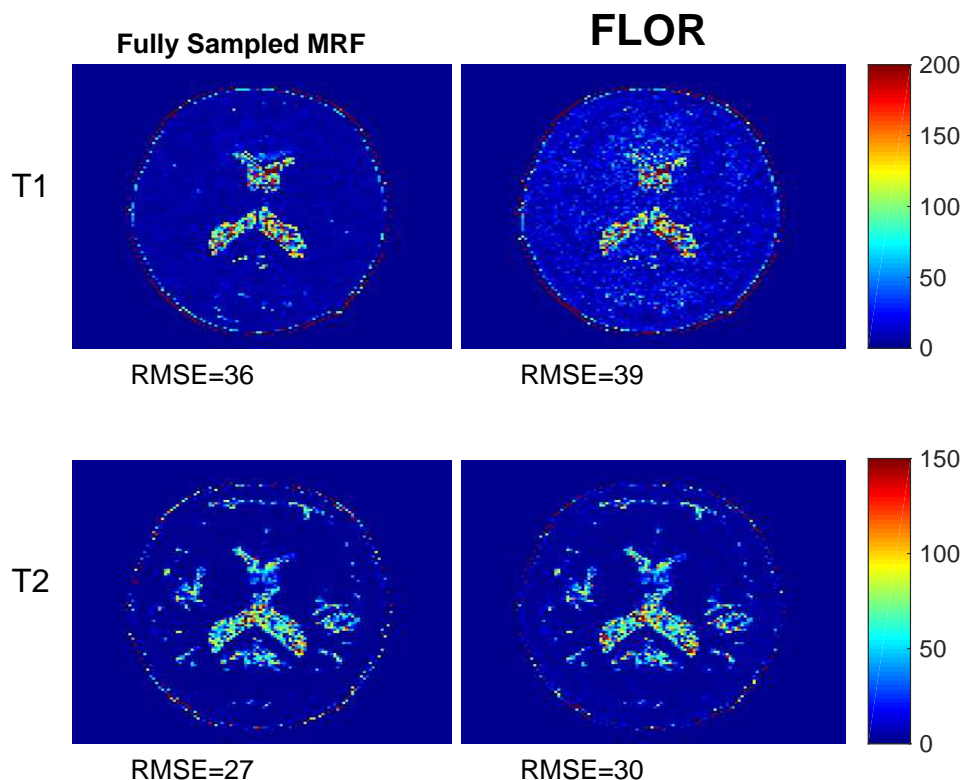


Figura 3.13: Mappe d'errore delle ricostruzioni di T_1 e T_2 in ms. Da sinistra: ricostruzione con l'algoritmo convenzionale di MRF dai dati 100% campionati e senza rumore, e ricostruzione con l'algoritmo FLOR dai dati con rumore sottocampionati del 15%.

Per dare una misura quantitativa dell'errore abbiamo calcolato il RMSE per ciascuna mappa T_1 e T_2 . Le regioni associate allo sfondo, al cranio e al cuoio capelluto sono state impostate uguali a zero. Per avere una visione più chiara dell'errore di ricostruzione, riportiamo in tabella 3.3 il MAPE delle mappe T_1 e T_2 . Gli errori percentuali confermano il fatto che FLOR è in grado di eseguire una ricostruzione di alta qualità da dati fortemente sottocampionati.

	MAPE T_1 (%)	MAPE T_2 (%)
Fully sampled MRF	0.9	4.6
FLOR	1.7	6.3

Tabella 3.3: MAPE delle mappe T_1 e T_2 stimate con l'algoritmo convenzionale di MRF e con FLOR.

E' importante tener conto anche dei tempi di calcolo. L'algoritmo FLOR è diviso in due componenti principali. La prima ricostruisce i contrasti di imaging, e la seconda estrae le mappe dei parametri dai contrasti. Il costo computazionale di FLOR risiede nello step di proiezione low rank, o specificatamente, nel calcolo della SVD. Questo passaggio non esiste nell'algoritmo convenzionale di MRF. Tuttavia l'algoritmo di ricostruzione FLOR non richiede il calcolo del matching ad ogni iterazione. Inoltre, usando lo step di accelerazione, FLOR riduce significativamente il numero di iterazioni richieste per la convergenza e dunque riduce la complessità computazionale. Riportiamo in tabella 3.4 il tempo impiegato dai due algoritmi per ricostruire i contrasti di imaging, e fare il matching tra le immagini stimate e il dizionario.

	MRF	FLOR
Tempo (m)	3.23	3.72

Tabella 3.4: Tempi di esecuzione dell'algoritmo convenzionale di MRF e dell'algoritmo FLOR.

La differenza tra i tempi dell'algoritmo originale e FLOR è minima, e quindi possiamo confermare l'efficienza dell'algoritmo FLOR in termini di velocità di esecuzione, oltre che di accuratezza.

3.2.2 Variazione della lunghezza di acquisizione della sequenza

Un importante parametro da considerare è il numero di punti temporali per l'acquisizione dei dati e la costruzione del dizionario. La precisione del metodo aumenterà con l'acquisizione di più punti. A causa della natura pseudocasuale dell'evoluzione del segnale lo stato stazionario non è mai raggiunto, e questo significa che sequenze più lunghe produrranno risultati più accurati. Valutiamo quindi la performance di ricostruzione dell'algoritmo FLOR con diverse lunghezze L della sequenza di acquisizione. In figura 3.14 e 3.15 mostriamo rispettivamente le mappe T_1 e T_2 generate con L pari a 250, 500, e 1000. Come potevamo aspettarci, la ricostruzione effettivamente migliora all'aumentare della lunghezza della sequenza. Calcoliamo inoltre il MAPE delle mappe risultanti e riportiamo i valori in tabella 3.5.

L	MAPE T_1 (%)	MAPE T_2 (%)
250	2.2	7.5
500	1.7	6.3
1000	1.7	5.3

Tabella 3.5: MAPE delle mappe T_1 e T_2 stimate con FLOR al variare della lunghezza di acquisizione della sequenza.

Vale la pena notare che gli errori percentuali della mappa T_1 in corrispondenza di L pari a 500 e 1000 coincidono, dimostrando la capacità di FLOR di ridurre il tempo di acquisizione senza perdita di accuratezza nella ricostruzione.

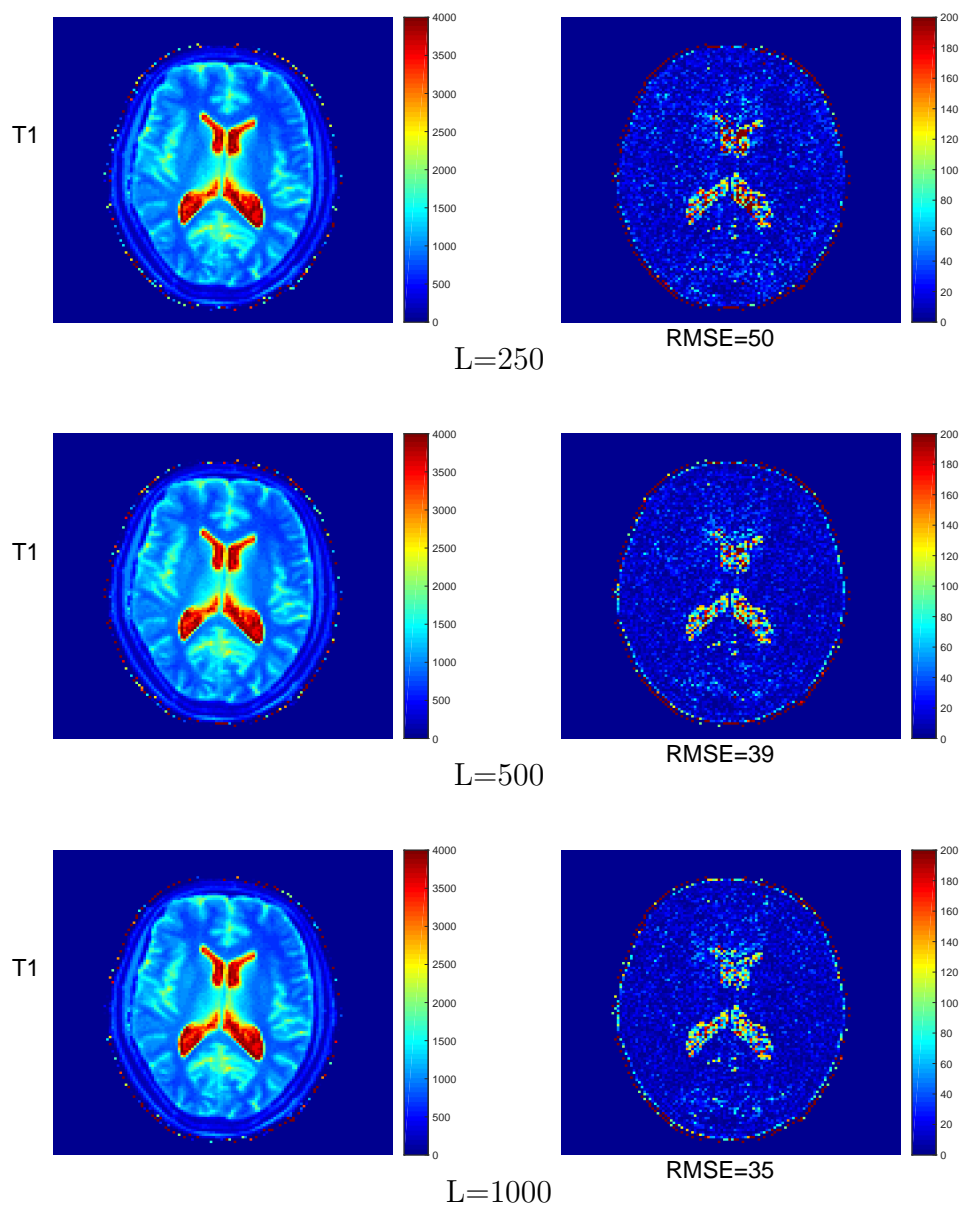


Figura 3.14: Mappe T_1 stimate con l'algoritmo FLOR (colonna sinistra), e corrispondenti mappe d'errore (colonna destra), al variare della lunghezza di acquisizione della sequenza.

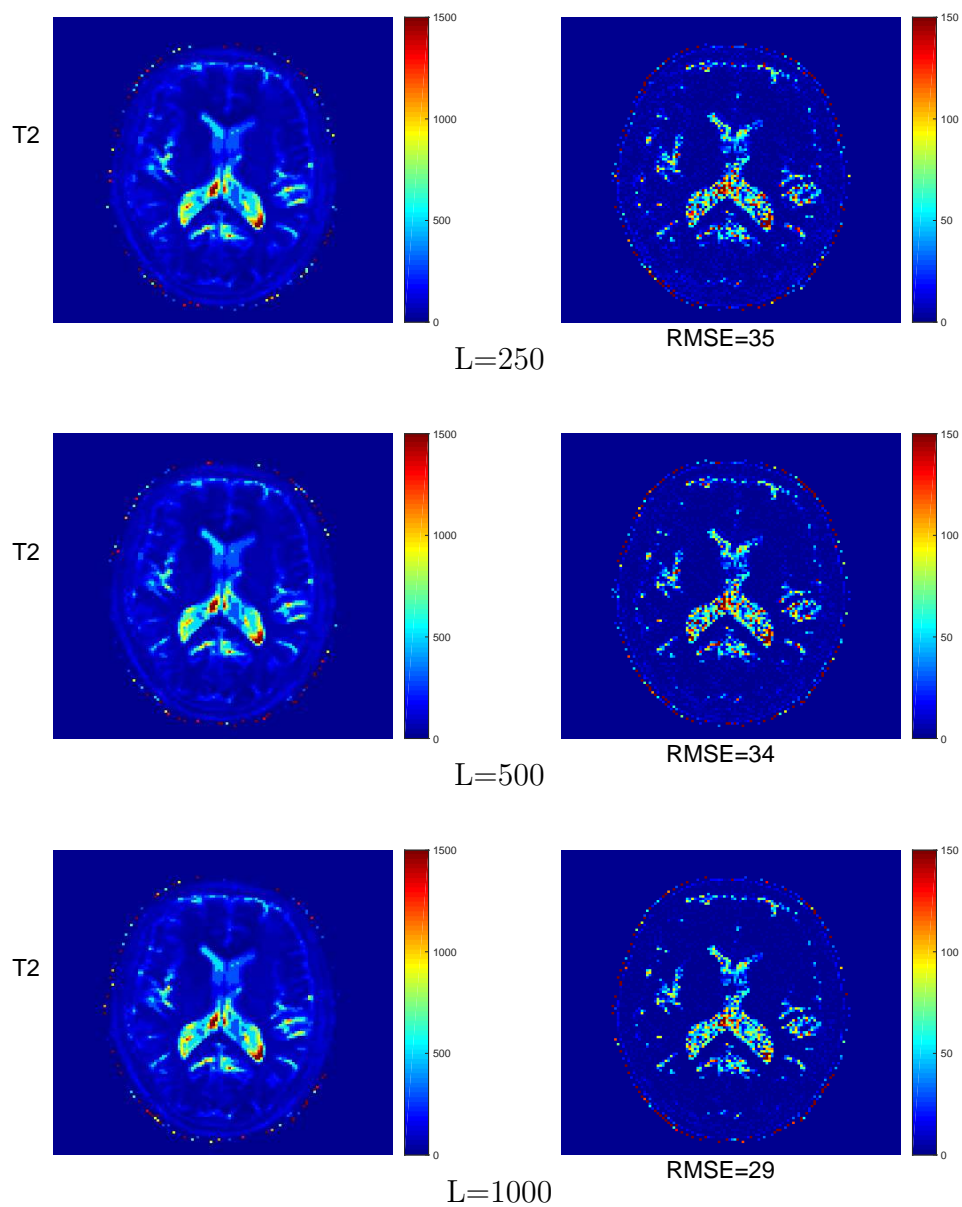


Figura 3.15: Mappe T_2 stimate con l'algoritmo FLOR (colonna sinistra), e corrispondenti mappe d'errore (colonna destra), al variare della lunghezza di acquisizione della sequenza.

Abbiamo impostato $L = 500$ per le successive analisi, coerentemente con la scelta di Mazor *et al.* in [8], da cui abbiamo preso le mappe quantitative reali di input.

3.2.3 Variazione del rapporto di sottocampionamento

La tecnica di MRF usa centinaia di impulsi di eccitazione a radiofrequenza, e quindi è necessario un forte sottocampionamento nel k-spazio per avere tempi di scansione ragionevoli. Valutiamo l'accuratezza dell'algoritmo FLOR con differenti fattori di sottocampionamento. Ricordando che le immagini sono di dimensioni 128×128 pixel, sperimentiamo un sottocampionamento del 5% e 9% (analogamente a [7]), e confrontiamo i risultati ottenuti rispetto al sottocampionamento applicato nelle analisi precedenti pari al 15% (coerentemente con [8]).

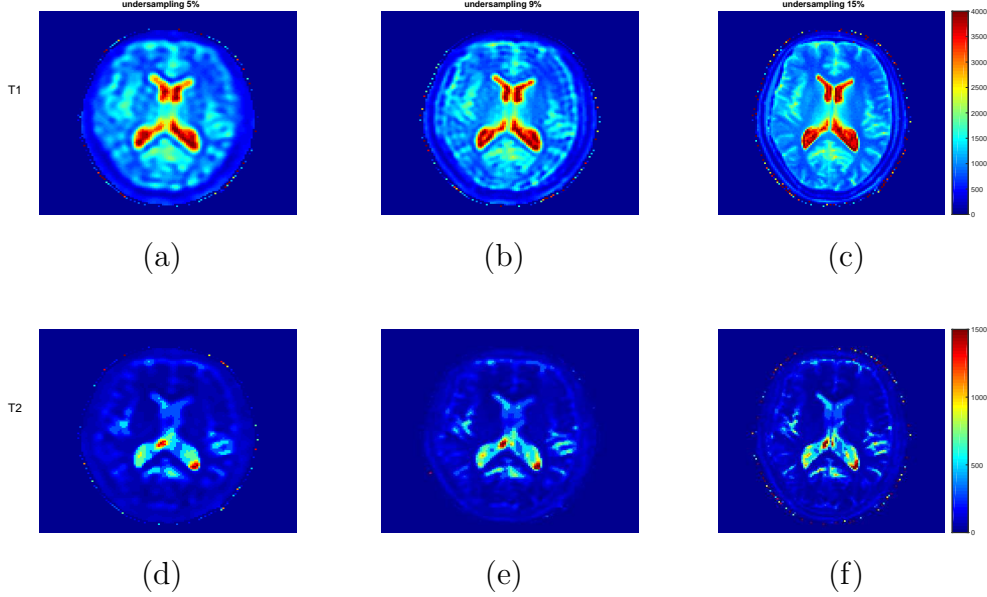


Figura 3.16: Mappe stimate con l'algoritmo FLOR al variare del fattore di sottocampionamento. (a)-(c): Mappe T_1 con diversi rapporti di sottocampionamento. (d)-(f): Ricostruzione delle mappe T_2 con differenti fattori di sottocampionamento.

Al diminuire del rapporto di sottocampionamento si può osservare in figura 3.16 che le mappe stimate risultano più sfocate, con una perdita parziale dei dettagli soprattutto per quello che riguarda la materia grigia. Gli errori che derivano dagli artefatti del sottocampionamento sono spazialmente distribuiti, e possono quindi cambiare le caratteristiche anatomiche significativamente. Riportiamo in figura 3.17 l'andamento del RMSE delle mappe dei parametri stimate con FLOR al variare del rapporto di sottocampionamento. Prevedibilmente all'aumentare del fattore di sottocampionamento gli errori diminuiscono drasticamente.

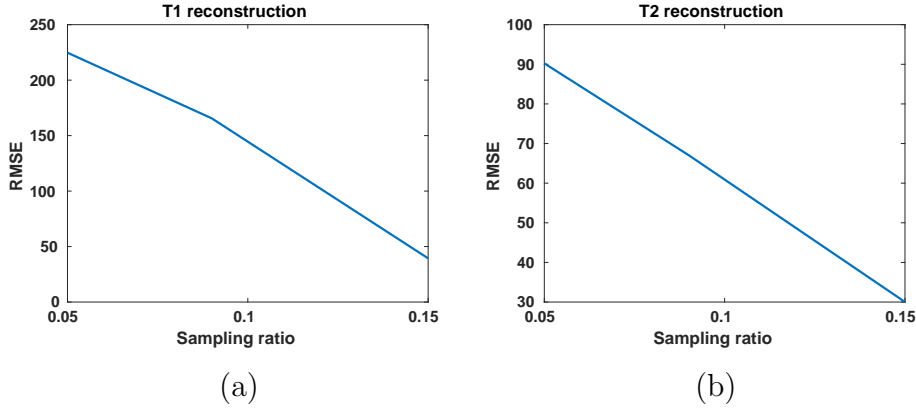


Figura 3.17: Stima dell'accuratezza al variare del rapporto di sottocampionamento. RMSE per le mappe T_1 (a) e T_2 (b) stimate con FLOR al variare del fattore di sottocampionamento.

I valori del MAPE delle mappe dei parametri T_1 e T_2 , inseriti in tabella 3.6, ci danno un quadro completo dell'errore di ricostruzione, confermando che il fattore di sottocampionamento incide notevolmente sulla qualità di ricostruzione delle mappe.

undersampling	MAPE T_1 (%)	MAPE T_2 (%)
5 %	14.9	33.5
9%	10.5	23.0
15%	1.7	5.8

Tabella 3.6: MAPE di ricostruzione delle mappe T_1 e T_2 al variare del rapporto di sottocampionamento.

3.2.4 Variazione del livello di rumore

Finora abbiamo testato l'algoritmo FLOR su dati sottocampionati e con rumore complesso Gaussiano con media nulla e deviazione standard $\sigma = 0.5$. Valutiamo la robustezza del metodo al rumore, considerando diversi valori per la deviazione standard relativa al rumore applicato ai dati nel k-spazio di ogni frame. Mostriamo in figura 3.18 le mappe T_1 e T_2 stimate con FLOR in presenza di rumore Gaussiano complesso con $\sigma = 0.1, 0.5, 0.9$. In MRF, le mappe dei parametri ottenute sono il risultato di un algoritmo di pattern recognition, che permette a questa tecnica di essere robusta a vari artefatti di immagine. Questo effetto è rafforzato dalla variazione random dei FA e TR che non solo puntano a differenziare i fingerprint di differenti tessuti, ma sono anche finalizzati ad aumentare l'incoerenza tra i fingerprint. Il matching può riconoscere le evoluzioni del segnale anche in presenza di rumore finché il rumore è incoerente con il segnale.

A conferma di ciò riportiamo in tabella 3.7 i valori degli errori di ricostruzione delle mappe, RMSE e MAPE, al variare della deviazione standard del rumore Gaussiano aggiunto ai dati nel dominio di Fourier.

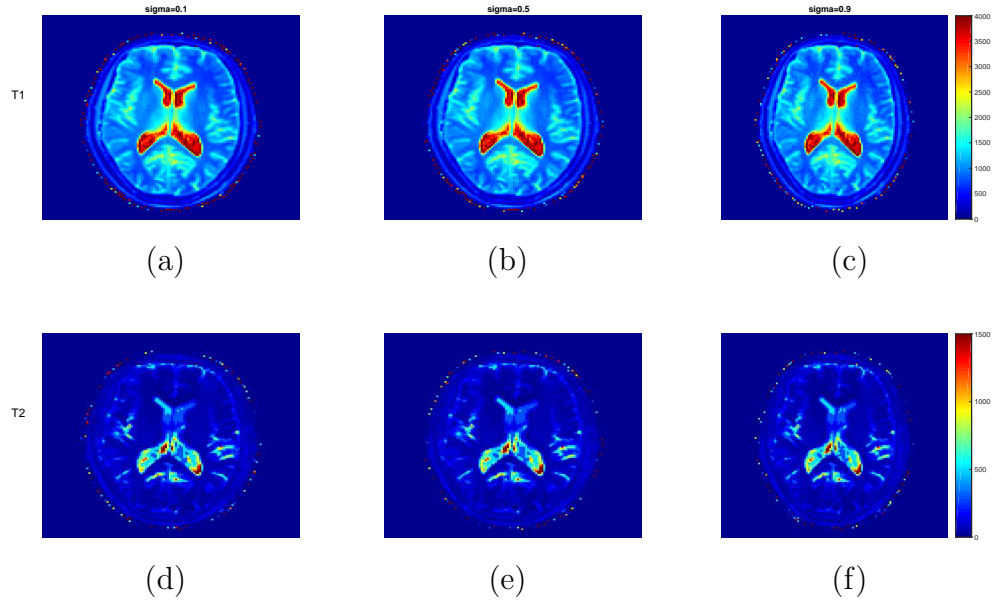


Figura 3.18: (a)-(c): Mappe T_1 ricostruite al variare di σ . (d)-(f): Mappe T_2 stimate con differenti valori di σ .

σ	RMSE (ms)		MAPE (%)	
	T_1	T_2	T_1	T_2
0.1	37	29	1.2	5.1
0.2	38	30	1.3	5.2
0.5	39	30	1.7	5.7
0.8	43	31	2.3	6.8
0.9	46	31	2.5	7.1

Tabella 3.7: Errori di ricostruzione al variare della deviazione standard del rumore complesso Gaussiano.

3.2.5 Ulteriori prove

Abbiamo riscontrato nelle sezioni precedenti che la lunghezza di acquisizione della sequenza e il fattore di sottocampionamento sono parametri significativi. Consideriamo dunque un forte sottocampionamento e confrontiamo i risultati che si ottengono con due diverse lunghezze di acquisizione. Fissiamo il fattore di sottocampionamento pari al 5% e testiamo l'algoritmo FLOR con $L=500$ e 1000 . Riportiamo in figura 3.19 le mappe T_1 e T_2 risultanti e inseriamo in tabella 3.8 gli errori di ricostruzione RMSE e MAPE.

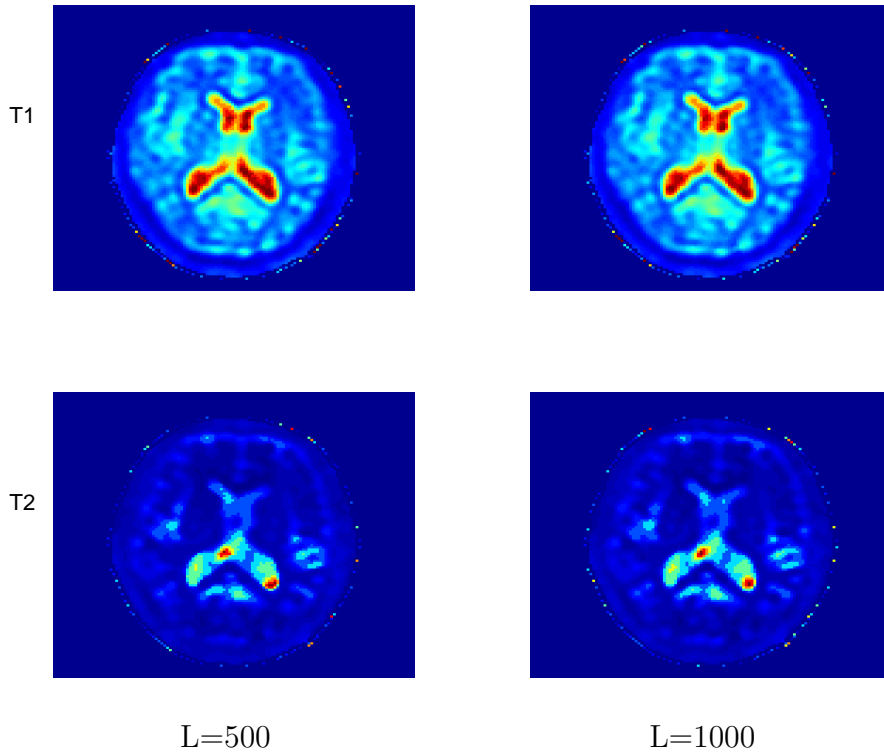


Figura 3.19: Mappe ricostruite dai dati sottocampionati del 5% con lunghezza della sequenza di acquisizione pari a 500 (colonna sinistra) e 1000 (colonna destra).

Le mappe al variare di L sono praticamente uguali, infatti gli errori sono del tutto simili. Questo sta ad indicare che il sottocampionamento ha un'influenza maggiore rispetto al tempo di acquisizione. Calcoliamo i tempi di

	RMSE (ms)		MAPE (%)	
L	T_1	T_2	T_1	T_2
500	225	92	14.9	33.5
1000	223	91	14.8	37.1

Tabella 3.8: Errori di ricostruzione dai dati sottocampionati del 5% al variare della lunghezza di acquisizione.

esecuzione dell'algoritmo FLOR nei due casi per avere una quadro completo, e riportiamo i risultati in tabella 3.9.

L	Tempo MRF (m)	Tempo FLOR (m)
500	3.33	3.86
1000	6.12	11.09

Tabella 3.9: Tempi di esecuzione dell'algoritmo convenzionale di MRF e dell'algoritmo FLOR.

A parità o quasi di accuratezza, il tempo di calcolo è piuttosto diverso. Questo ci porta a scegliere una lunghezza di acquisizione ridotta, al fine di avere una maggiore efficienza in termini di velocità di scansione.

3.3 Caso 2: mappa B_0 gaussiana

In questa sezione presenteremo il caso in cui la mappa B_0 , generata con Matlab, segue una distribuzione gaussiana nella variazione dei valori del campo \vec{B}_0 in funzione della posizione. Al centro della mappa avremo valori prossimi allo zero, e mano a mano che ci si allontana i valori negativi si estendono fino a -100 Hz. Dato che non abbiamo a disposizione una mappa B_0 reale, e in aggiunta i valori simulati nel dizionario non sono distribuiti in modo gaussiano, ma bensì con passo costante, non prenderemo in considerazione

la ricostruzione della mappa B_0 , ma ci concentreremo nel testare l'algoritmo FLOR nella generazione delle mappe T_1 e T_2 .

3.3.1 Scelta del parametro di regolarizzazione

Nel caso precedente abbiamo visto che la soluzione dell'algoritmo FLOR dipende dal parametro di regolarizzazione λ . Anche in questo caso, quindi, scegliamo manualmente λ , allo scopo di ottimizzare la performance di ricostruzione. Consideriamo il parametro di regolarizzazione nell'intervallo tra 0 e 30, e analizziamo l'andamento del MSE al variare di λ , riportato in figura 3.20.

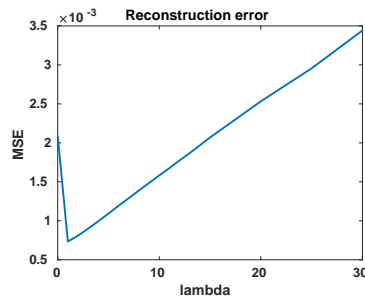


Figura 3.20: MSE di ricostruzione dei contrasti di imaging al variare del parametro di regolarizzazione.

E' evidente che la scelta ideale è prossima al valore 1. Dopo aver ristretto l'intervallo d'interesse al range $[0.5, 1]$, possiamo individuare il parametro di regolarizzazione ottimale in corrispondenza di $\lambda = 0.7$, come si può vedere in figura 3.21.

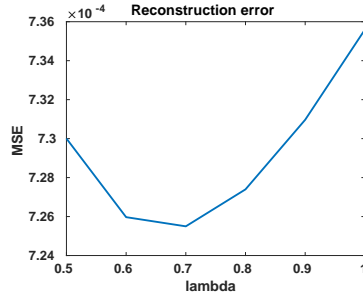


Figura 3.21: MSE di ricostruzione dei contrasti di imaging al variare del λ tra 0.5 e 1.

Determinato λ , l'algoritmo FLOR è stato testato con 10, 20, 30, 60, 120 e 300 iterazioni. Dalla tabella 3.10 possiamo vedere che FLOR converge già dalle prime iterazioni, e dalla ventesima iterazione in poi rimane costante.

Iterazioni	MSE
10	7.6e-04
20	7.2e-04
30	7.2e-04
60	7.2e-04
120	7.2e-04
300	7.2e-04

Tabella 3.10: Errore di ricostruzione dei contrasti all'aumentare delle iterazioni.

Fissato il numero massimo di iterazioni a 20, confrontiamo in figura 3.22 l'ultimo frame della sequenza dei contrasti ottenuti con il metodo convenzionale di MRF dai dati senza sottocampionamento, e l'ultimo frame ricostruito da FLOR con solo il 15% dei dati. Inoltre mostriamo l'andamento del MSE di ricostruzione dell'algoritmo FLOR all'aumentare delle iterazioni. Possiamo sicuramente affermare che la ricostruzione, nonostante il sottocampionamento e la presenza di rumore, risulta ottima.

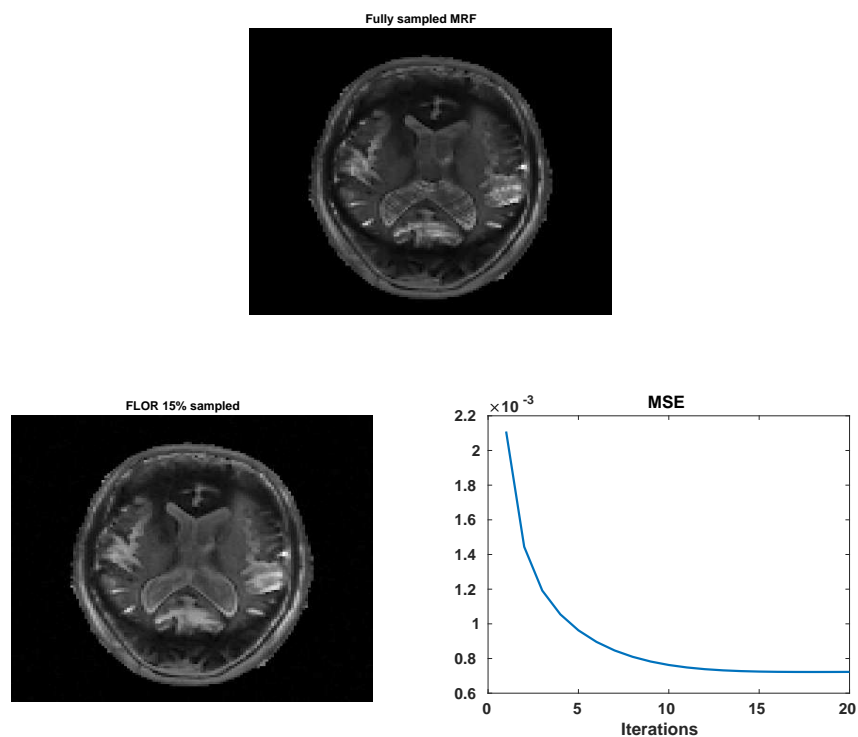


Figura 3.22: Ricostruzione dei contrasti con l'algoritmo FLOR e andamento del MSE fino a convergenza.

Ricostruiti i contrasti, viene effettuato il confronto con tutte le voci del dizionario per estrarre le mappe dei parametri. In figura 3.23 riportiamo l'evoluzione del segnale di un voxel rappresentativo dei contrasti ottenuti con la trasformata inversa di Fourier dei dati totalmente campionati, e la voce del dizionario risultante dal matching.

In modo del tutto analogo in figura 3.24 è presentato il segnale di un voxel dei contrasti ricostruiti con FLOR e la relativa voce del dizionario.

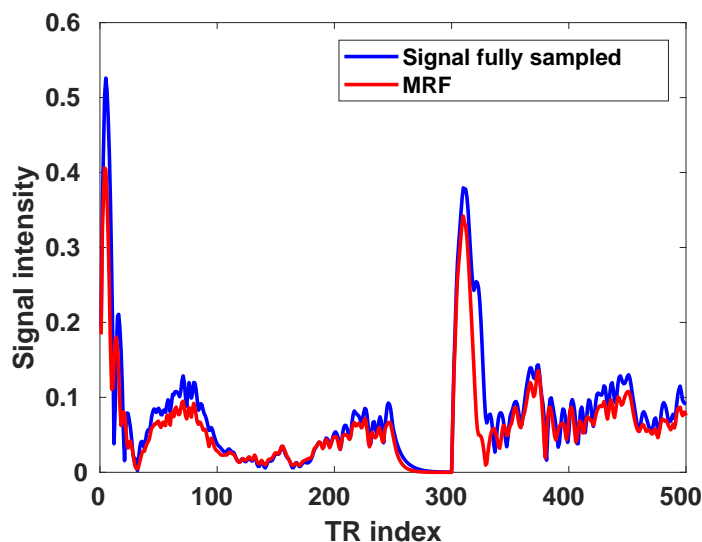


Figura 3.23: MRF originale: matching tra la signature di un voxel e l'elemento del dizionario di indice 33490 che risulta maggiormente correlato con quel voxel.

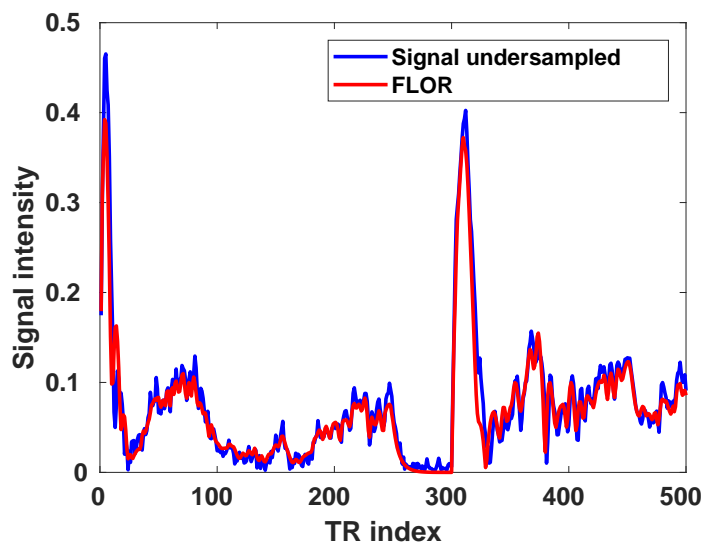


Figura 3.24: FLOR: matching tra la signature di un voxel e l'elemento del dizionario di indice 28198 che risulta maggiormente correlato con quel voxel.

In figura 3.25 confrontiamo le mappe dei parametri T_1 e T_2 ricostruite dall'algoritmo originale di MRF e da FLOR, con il ground truth. Gli artefatti, visibili in particolare nelle mappe T_2 , derivano dal fatto che il segnale simulato con la sequenza IR-bSSFP non è presente tra le voci del dizionario, e quindi è approssimato con l'elemento più simile, che però può avere valori abbastanza diversi. Infatti le frequenze off-resonance usate nella sequenza di acquisizione per simulare l'evoluzione del segnale seguono una distribuzione gaussiana, mentre nel dizionario i valori della mappa B_0 si estendono da -100 a 100 Hz con passo costante. L'unico modo per ridurre questi artefatti e aumentare l'accuratezza è l'adozione di un dizionario più fine, cioè con un numero maggiore di elementi.

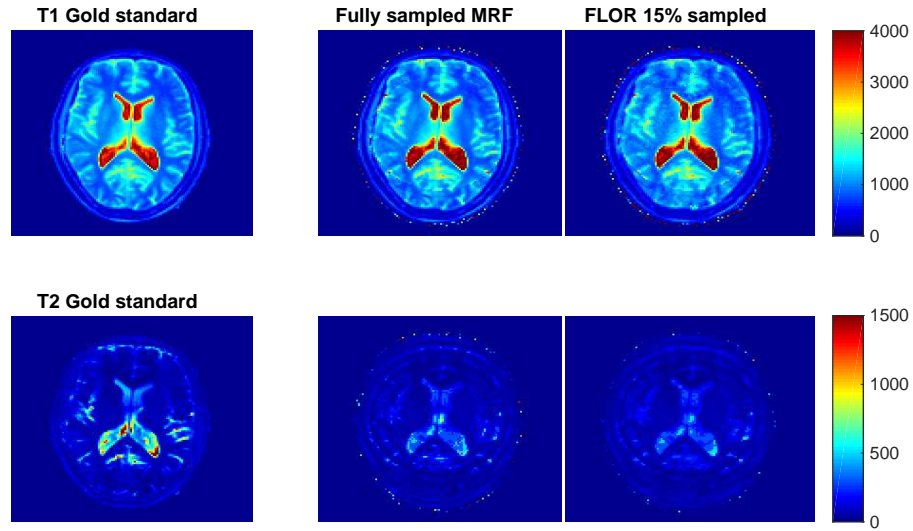


Figura 3.25: Ricostruzione delle mappe T_1 e T_2 in ms. Da sinistra: ground truth, ricostruzione con l'algoritmo originale dai dati 100% campionati e senza rumore, e ricostruzione con l'algoritmo FLOR dai dati con rumore sottocampionati del 15%.

Le mappe d'errore, calcolate come differenza in valore assoluto tra le mappe di riferimento e le ricostruzioni, sono riportate in figura 3.26, e per

dare una misura quantitativa dell'errore calcoliamo il RMSE, e il MAPE, i cui valori sono riportati in tabella 3.11.

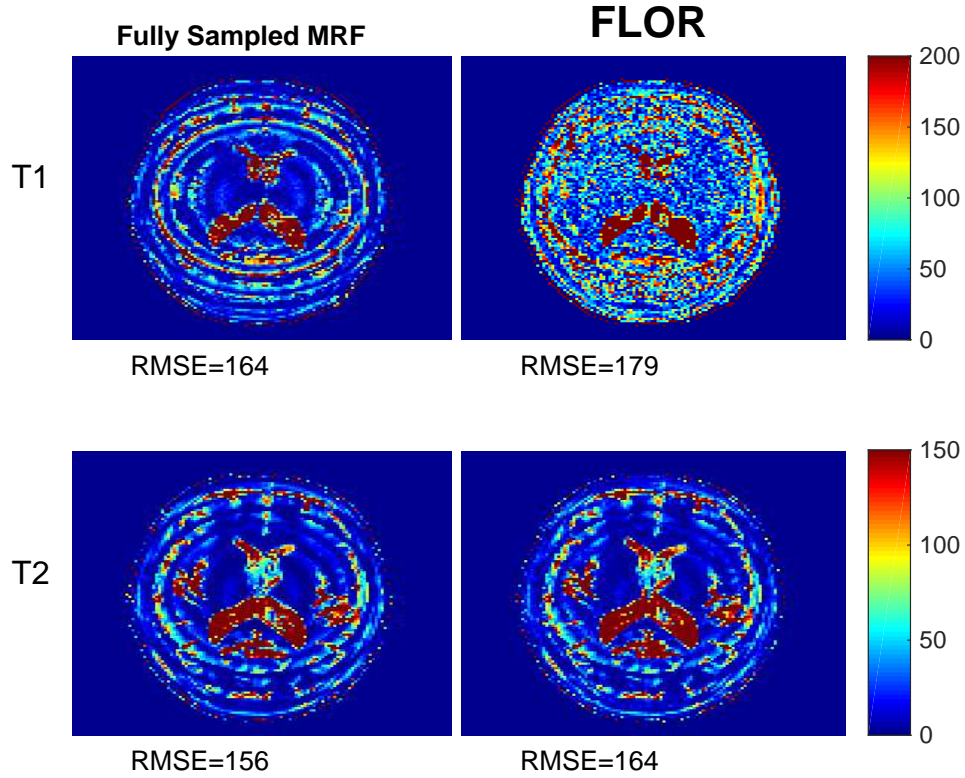


Figura 3.26: Mappe d'errore delle ricostruzioni di T_1 e T_2 in ms. Da sinistra: ricostruzione con l'algoritmo convenzionale di MRF dai dati 100% campionati e senza rumore, e ricostruzione con l'algoritmo FLOR dai dati con rumore sottocampionati del 15%.

E' evidente che entrambi gli algoritmi riescono a fornire una ricostruzione decisamente migliore per il parametro T_1 . Inoltre possiamo notare che FLOR, nonostante il forte sottocampionamento e la presenza di rumore, è in grado di generare delle mappe molto simili alle ricostruzioni prodotte dall'algoritmo standard di MRF; questo significa che è possibile ridurre considerevolmente la quantità di informazioni senza un'eccessiva perdita di accuratezza.

	MAPE T_1 (%)	MAPE T_2 (%)
Fully sampled MRF	5.2	7.9
FLOR	29.0	30.7

Tabella 3.11: MAPE delle mappe T_1 e T_2 stimate con l'algoritmo convenzionale di MRF e con FLOR.

3.3.2 Variazione della lunghezza di acquisizione della sequenza

Procediamo nella valutazione della performance dell'algoritmo FLOR al variare della lunghezza di acquisizione. Nelle figure 3.27 e 3.28 sono mostrate le mappe T_1 e T_2 stimate con $L=250, 500$ e 1000 , e le corrispondenti mappe d'errore. I valori del MAPE di ricostruzione delle mappe sono inseriti in tabella 3.12.

L	MAPE T_1 (%)	MAPE T_2 (%)
250	13.5	31.5
500	7.9	30.7
1000	7.7	26.4

Tabella 3.12: MAPE delle mappe T_1 e T_2 stimate con FLOR al'aumentare della lunghezza di acquisizione.

Vale la pena notare che l'algoritmo FLOR fornisce per il parametro T_1 delle stime relativamente accurate anche quando il tempo di acquisizione è breve. Questo si può attribuire alla configurazione della sequenza IR-bSSFP che applica un impulso inverso preparatorio all'inizio della sequenza, simulando la dinamica di ricostruzione della magnetizzazione longitudinale con costante T_1 che domina la parte iniziale delle evoluzioni del segnale. Questo tipo di dinamica di magnetizzazione tipicamente esibisce una maggiore sensibilità alla variazione dei valori di T_1 , risultando dunque in una stima più accurata di questo parametro.

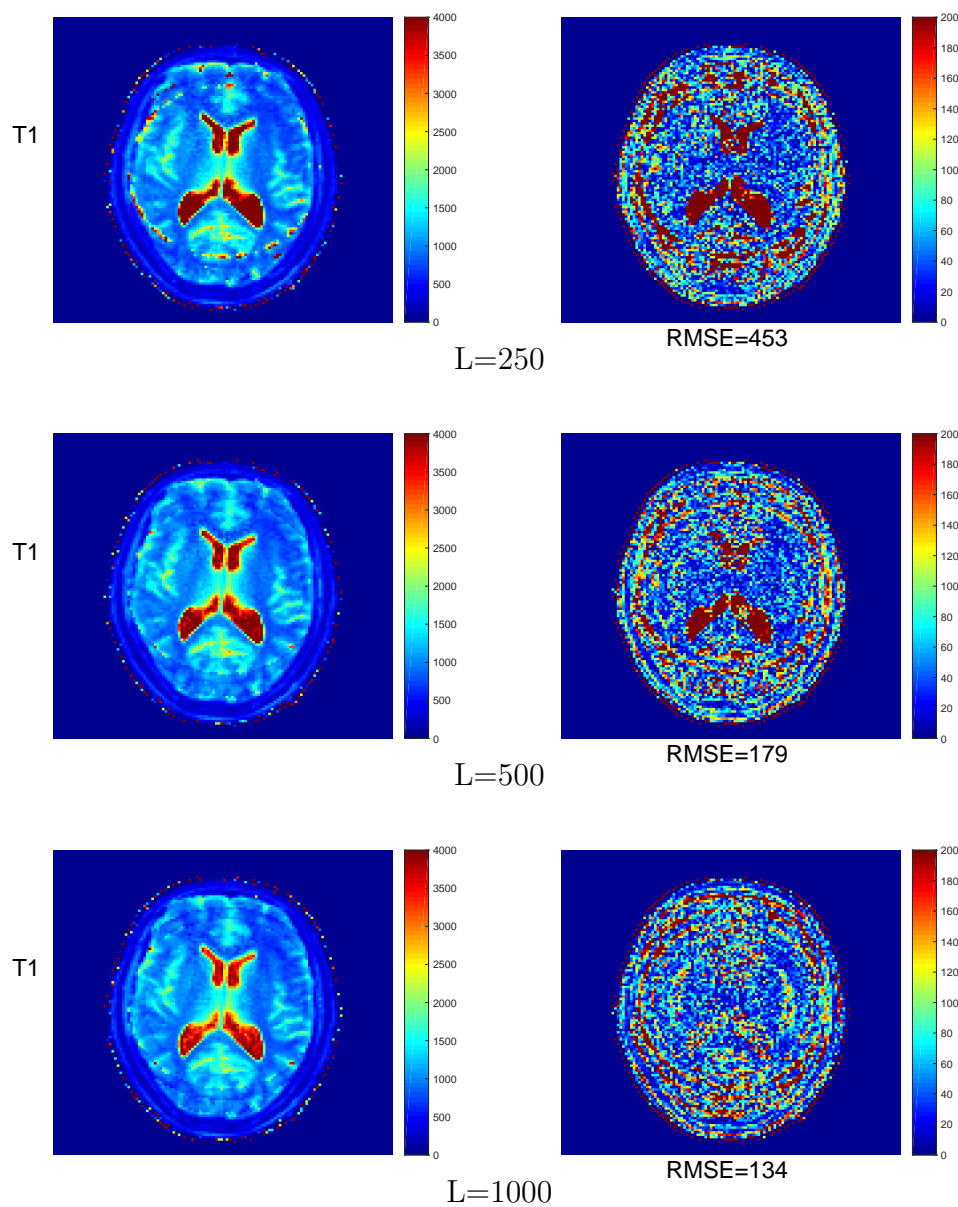


Figura 3.27: Mappe T_1 stimate con l'algoritmo FLOR (colonna sinistra), e corrispondenti mappe d'errore (colonna destra), al variare della lunghezza di acquisizione della sequenza.

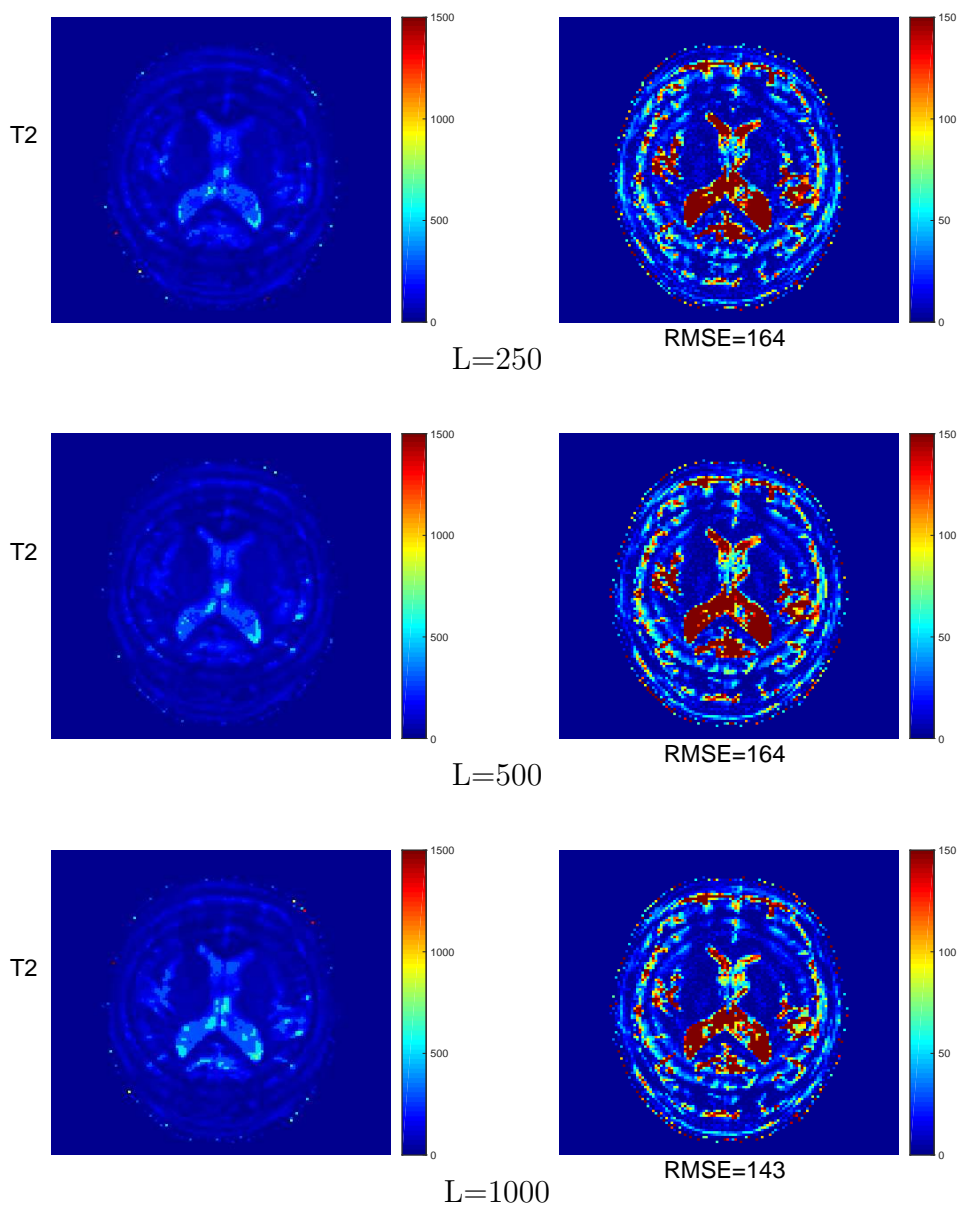


Figura 3.28: Mappe T_2 stimate con l'algoritmo FLOR (colonna sinistra), e corrispondenti mappe d'errore (colonna destra), al variare della lunghezza di acquisizione della sequenza.

Per il parametro T_2 la ricostruzione è decisamente peggiore rispetto a T_1 . Tuttavia, possiamo notare che i RMSE corrispondenti a $L=250$ e 500 coincidono, a conferma del fatto che la lunghezza di acquisizione della sequenza influisce in misura minore rispetto al sottocampionamento, e che quindi il tempo di acquisizione può essere ridotto. Per le successive prove impostiamo $L=500$, coerentemente con il caso precedente e con [8], da cui abbiamo preso le mappe di riferimento T_1 e T_2 .

3.3.3 Variazione del rapporto di sottocampionamento

I valori delle frequenze off-resonance usati per simulare i dati di acquisizione con la sequenza IR-bSSFP hanno prodotto degli artefatti nelle mappe dei parametri T_1 e T_2 . Vediamo come la variazione del fattore di sottocampionamento può influenzare la presenza e la distribuzione di questi artefatti. Testiamo, quindi, l'algoritmo con un sottocampionamento del 5%, 9% e 15%, e riportiamo le mappe risultanti in figura 3.30. Come possiamo vedere un sottocampionamento troppo elevato risulta in mappe sfocate, con una conseguente inevitabile perdita di dettagli. Tuttavia questa variazione non incrementa la presenza degli artefatti causati da un matching non ottimale, anzi anche gli artefatti sono soggetti a sfocamento e di conseguenza, l'errore di ricostruzione al variare del sottocampionamento non cambia drasticamente, come invece succedeva nel caso precedente. Riportiamo in tabella 3.13 gli errori percentuali di ricostruzione, e visualizziamo in figura 3.29 l'andamento del RMSE.

undersampling	MAPE T_1 (%)	MAPE T_2 (%)
5 %	15.1	39.2
9%	11.6	35.6
15%	7.9	30.6

Tabella 3.13: MAPE di ricostruzione delle mappe T_1 e T_2 al variare del rapporto di sottocampionamento.

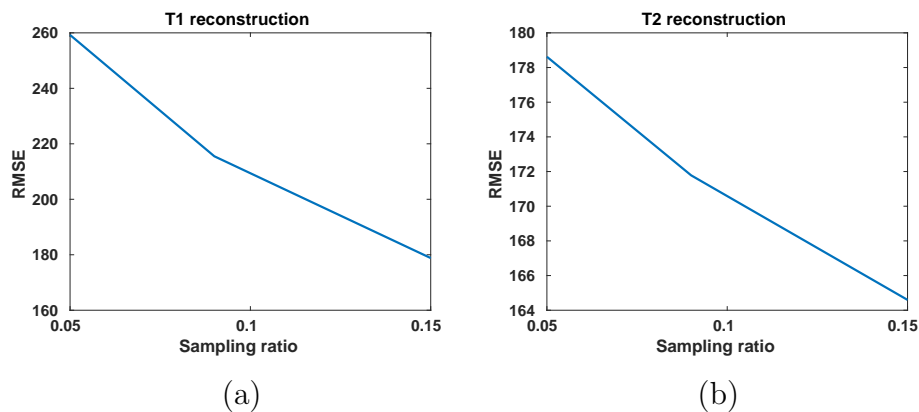


Figura 3.29: Stima dell'accuratezza al variare del rapporto di sottocampionamento. RMSE per le mappe T_1 (a) e T_2 (b) stimate con FLOR al variare del fattore di sottocampionamento.

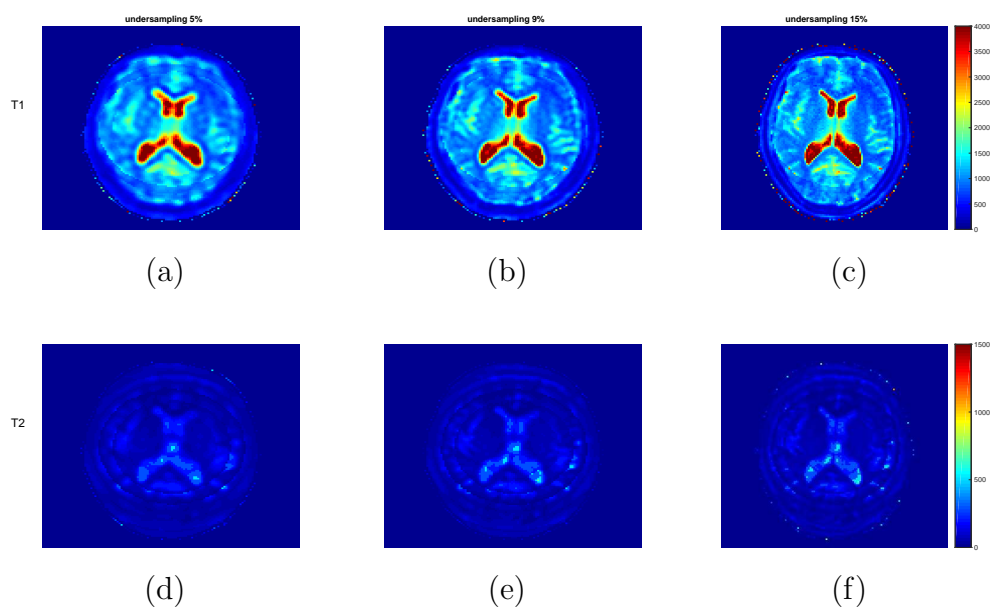


Figura 3.30: Mappe stimate con l'algoritmo FLOR al variare del fattore di sottocampionamento. (a)-(c): Mappe T_1 con diversi rapporti di sottocampionamento. (d)-(f): Ricostruzione delle mappe T_2 con differenti fattori di sottocampionamento.

3.3.4 Variazione del livello di rumore

Analogamente al caso in cui la mappa B_0 era considerata nulla, vogliamo valutare la robustezza dell'algoritmo di ricostruzione FLOR al rumore. Appliciamo dunque ai dati del k-spazio un rumore complesso Gaussiano con media nulla e deviazione standard σ pari a 0.1, 0.2, 0.5, 0.8 e 0.9. Le mappe dei parametri T_1 e T_2 per $\sigma=0.1, 0.5, 0.9$ sono riportate in figura 3.31, e i corrispondenti errori di ricostruzione sono inseriti in tabella 3.14.

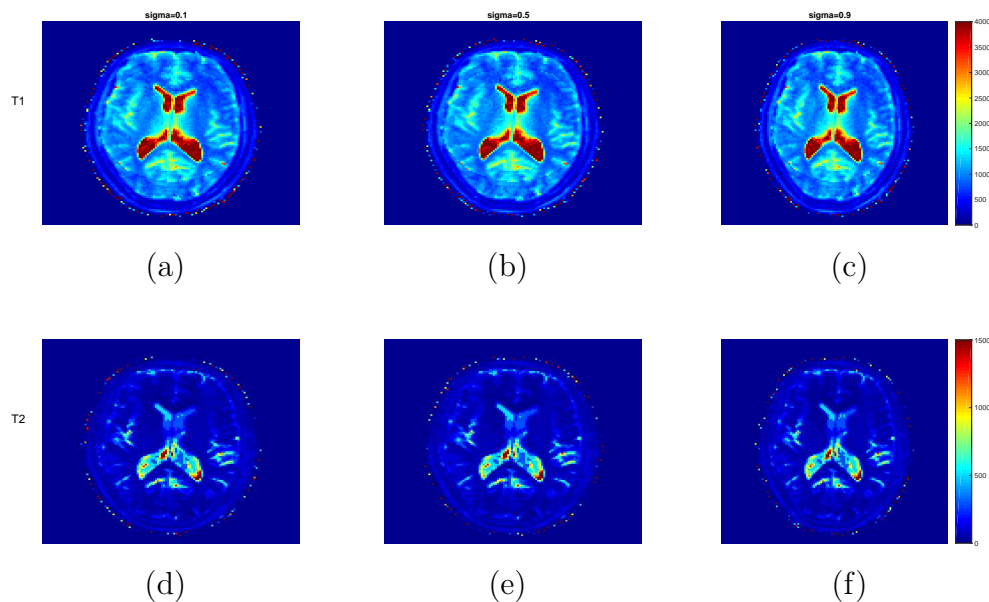


Figura 3.31: (a)-(c): Mappe T_1 ricostruite al variare di σ . (d)-(f): Mappe T_2 stimate con differenti valori di σ .

I risultati confermano quanto detto nel caso precedente, la natura pseudocasuale del segnale genera incoerenza tra i fingerprint dei diversi tessuti, e questo permette alla tecnica di fingerprinting di eliminare quasi completamente l'effetto del rumore sulla ricostruzione delle mappe.

σ	RMSE (ms)		MAPE (%)	
	T_1	T_2	T_1	T_2
0.1	179	165	7.8	30.6
0.2	179	165	7.9	30.7
0.5	180	166	7.9	30.8
0.8	181	166	7.9	30.8
0.9	181	166	8.0	31.1

Tabella 3.14: Errori di ricostruzione al variare della deviazione standard del rumore complesso Gaussiano con media nulla.

Conclusioni

In questa tesi è stato affrontato il problema della ricostruzione di mappe quantitative dei parametri di risonanza magnetica per problemi di fingerprinting, caratterizzati da un forte sottocampionamento dei dati in fase di acquisizione.

Nel capitolo 1, dopo un'introduzione alla risonanza magnetica, è stato dettagliatamente descritto l'approccio di fingerprinting, di cui è stata illustrata la formulazione matematica nel capitolo 2. Il problema di ricostruzione è stato poi riformulato come problema di ottimizzazione convesso regolarizzato all'interno dell'algoritmo FLOR, costituito da due componenti principali: uno step del gradiente, che impone la consistenza con le misurazioni, sotto l'ipotesi che il rumore abbia una distribuzione Gaussiana, e la proiezione della soluzione nel sottospazio generato dal dizionario attraverso una decomposizione a valori singolari.

Nel capitolo 3 è stata testata l'applicabilità dell'algoritmo di ricostruzione FLOR al problema di fingerprinting in risonanza magnetica, a confronto con la tecnica convenzionale di MRF. E' stato mostrato attraverso esperimenti retrospettivi in un ambito puramente di simulazione che FLOR, sfruttando la natura di similarità tra punti temporali del segnale MRF, ricostruisce le immagini sottocampionate e produce delle mappe accurate dei parametri. Effettuando il matching tra le immagini e il dizionario solo al termine della ricostruzione, FLOR ottiene vantaggi come la garanzia di convergenza e la capacità di utilizzare uno step di accelerazione, che è una novità nei metodi di MRF. E' dunque in grado di eseguire una ricostruzione di alta qualità

da dati fortemente sottocampionati e fornisce risultati paragonabili a quelli ottenuti con la tecnica convenzionale di MRF su dati totalmente campionati, usando solo il 15% dei dati. Inoltre la natura del pattern recognition rende l'acquisizione robusta agli artefatti dovuti al sottocampionamento e alla presenza di rumore, ottenendo un'elevata efficienza e accuratezza, che sono caratteristiche critiche per un'integrazione di successo della tecnica di mapping multiparametrico in ambiente clinico. A confronto con gli approcci standard di imaging a risonanza magnetica, la tecnica di fingerprinting può potenzialmente ridurre il tempo e quindi il costo degli esami di MRI, risultando più conveniente e competitivo di altre modalità di imaging.

In questa tesi sono state mostrate solo due implementazioni dell'approccio di fingerprinting, ma la tecnica di MRF ha il potenziale per consentire più libertà nella progettazione della sequenza di acquisizione rispetto alle sequenze di MRI, dato che i parametri possono variare in modo pseudocasuale. A tal proposito, un intero mondo di possibilità di acquisizione e strategie di ricostruzione che misurano nuove caratteristiche, oltre a T_1 e T_2 , si apre per possibili sviluppi futuri. Inoltre si può anche pensare a metodi di machine learning per fare la stima dei parametri (neural network).

Bibliografia

- [1] Francesco Paolo Sellitti. Apparecchiature e tecnologie di risonanza magnetica per immagini. 2005.
- [2] Rossella Canese and Franca Podo. Introduzione alla risonanza magnetica ad uso clinico. principi fisici e strumentazione. *ANNALI-ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA*, 30:7–7, 1994.
- [3] Bill Kenyon, Robert Kleinberg, Christian Straley, G Gubelin, and C Morriss. Nuclear magnetic resonance imaging—technology for the 21st century. *Oilfield Review*, 7(3):19–33, 1995.
- [4] Joseph P Hornak. The basics of mri, 2008. URL <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/index.html>, 68, 2008.
- [5] Zhi-Pei Liang and Paul C Lauterbur. *Principles of magnetic resonance imaging: a signal processing perspective*. SPIE Optical Engineering Press, 2000.
- [6] Ray H Hashemi, William G Bradley, and Christopher J Lisanti. *Mri: the basics*, 2004.
- [7] Dan Ma, Vikas Gulani, Nicole Seiberlich, Kecheng Liu, Jeffrey L Sunshine, Jeffrey L Duerk, and Mark A Griswold. Magnetic resonance fingerprinting. *Nature*, 495(7440):187, 2013.

-
- [8] Gal Mazor, Lior Weizman, Assaf Tal, and Yonina C Eldar. Low rank magnetic resonance fingerprinting. *arXiv preprint arXiv:1701.07668*, 2017.
 - [9] Simone Coppo, Bhairav B Mehta, Debra McGivney, Dan Ma, Yong Chen, Yun Jiang, Jesse Hamilton, Shivani Pahwa, Chaitra Badve, Nicole Seiberlich, et al. Overview of magnetic resonance fingerprinting. In *MAGNETOM flash*, page 65. 2016.
 - [10] Pedro A Gómez, G Buonincontri, Miguel Molina-Romero, Cagdas Ulas, Jonathan I Sperl, Marion I Menzel, and Bjoern H Menze. 3d magnetic resonance fingerprinting with a clustered spatiotemporal dictionary. In *Proceedings of the 24th Annual Meeting of ISMRM, Singapore*, 2016.
 - [11] Christopher C Cline, Xiao Chen, Boris Mailhe, Qiu Wang, Josef Pfeuffer, Mathias Nittka, Mark A Griswold, Peter Speier, and Mariappan S Nadar. Air-mrf: Accelerated iterative reconstruction for magnetic resonance fingerprinting. *Magnetic Resonance Imaging*, 41:29–40, 2017.
 - [12] Bo Zhao, Justin P Haldar, Kawin Setsompop, and Lawrence L Wald. Optimal experiment design for magnetic resonance fingerprinting. In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2016 IEEE 38th Annual International Conference of the*, pages 453–456. IEEE, 2016.
 - [13] Mike Davies, Gilles Puy, Pierre Vandergheynst, and Yves Wiaux. A compressed sensing framework for magnetic resonance fingerprinting. *SIAM Journal on Imaging Sciences*, 7(4):2623–2656, 2014.
 - [14] Zhe Wang, Hongsheng Li, Qinwei Zhang, Jing Yuan, and Xiaogang Wang. Magnetic resonance fingerprinting with compressed sensing and distance metric learning. *Neurocomputing*, 174:560–570, 2016.
 - [15] Bo Zhao, Kawin Setsompop, Huihui Ye, Stephen F Cauley, and Lawrence L Wald. Maximum likelihood reconstruction for magnetic resonance

- fingerprinting. *IEEE transactions on medical imaging*, 35(8):1812–1823, 2016.
- [16] Debra F McGivney, Eric Pierre, Dan Ma, Yun Jiang, Haris Saybasili, Vikas Gulani, and Mark A Griswold. Svd compression for magnetic resonance fingerprinting in the time domain. *IEEE transactions on medical imaging*, 33(12):2311–2322, 2014.
- [17] Gene H Golub and Charles F Van Loan. Matrix computations. 1996.
- [18] Stephen F Cauley, Kawin Setsompop, Dan Ma, Yun Jiang, Huihui Ye, Elfar Adalsteinsson, Mark A Griswold, and Lawrence L Wald. Fast group matching for mr fingerprinting reconstruction. *Magnetic resonance in medicine*, 74(2):523–528, 2015.
- [19] Bo Zhao. Model-based iterative reconstruction for magnetic resonance fingerprinting. In *Image Processing (ICIP), 2015 IEEE International Conference on*, pages 3392–3396. IEEE, 2015.
- [20] B Zhao, K Setsompop, B Gagoski, H Ye, E Adalsteinsson, PE Grant, and LL Wald. A model-based approach to accelerated magnetic resonance fingerprinting time series reconstruction. In *Proceedings of the 24th Annual Meeting of ISMRM, Singapore*, page 871, 2016.
- [21] Gal Mazor, Lior Weizman, Assaf Tal, and Yonina C Eldar. Low rank magnetic resonance fingerprinting. In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2016 IEEE 38th Annual International Conference of the*, pages 439–442. IEEE, 2016.
- [22] Congyu Liao, Xiaozhi Cao, Huihui Ye, Ying Chen, Hongjian He, Song Chen, Qiuping Ding, Hui Liu, and Jianhui Zhong. Acceleration of mr fingerprinting with low rank and sparsity constraint. In *Proceedings of the 24th Annual Meeting ISMRM*, volume 2016, page 4227, 2016.

- [23] Mariya Doneva, Thomas Amthor, Peter Koken, Karsten Sommer, and Peter Börnert. Matrix completion-based reconstruction for under-sampled magnetic resonance fingerprinting data. *Magnetic resonance imaging*, 41:41–52, 2017.
- [24] Bo Zhao, Kawin Setsompop, Elfar Adalsteinsson, Borjan Gagoski, Huihui Ye, Dan Ma, Yun Jiang, P Ellen Grant, Mark A Griswold, and Lawrence L Wald. Improved magnetic resonance fingerprinting reconstruction with low-rank and subspace modeling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2017.
- [25] Jakob Assländer, Martijn A Cloos, Florian Knoll, Daniel K Sodickson, Jürgen Hennig, and Riccardo Lattanzi. Low rank alternating direction method of multipliers reconstruction for mr fingerprinting. *Magnetic Resonance in Medicine*, 79(1):83–96, 2018.
- [26] M Yang, D Ma, Y Jiang, J Hamilton, N Seiberlich, MA Griswold, and D McGivney. Low rank approximation methods for mr fingerprinting with large scale dictionaries. *Magnetic resonance in medicine*, 79(4):2392–2400, 2018.
- [27] Angelia Nedic and Dimitri P Bertsekas. Incremental subgradient methods for nondifferentiable optimization. *SIAM Journal on Optimization*, 12(1):109–138, 2001.
- [28] Jian-Feng Cai, Emmanuel J Candès, and Zuowei Shen. A singular value thresholding algorithm for matrix completion. *SIAM Journal on Optimization*, 20(4):1956–1982, 2010.
- [29] Amir Beck and Marc Teboulle. A fast iterative shrinkage-thresholding algorithm for linear inverse problems. *SIAM journal on imaging sciences*, 2(1):183–202, 2009.